

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

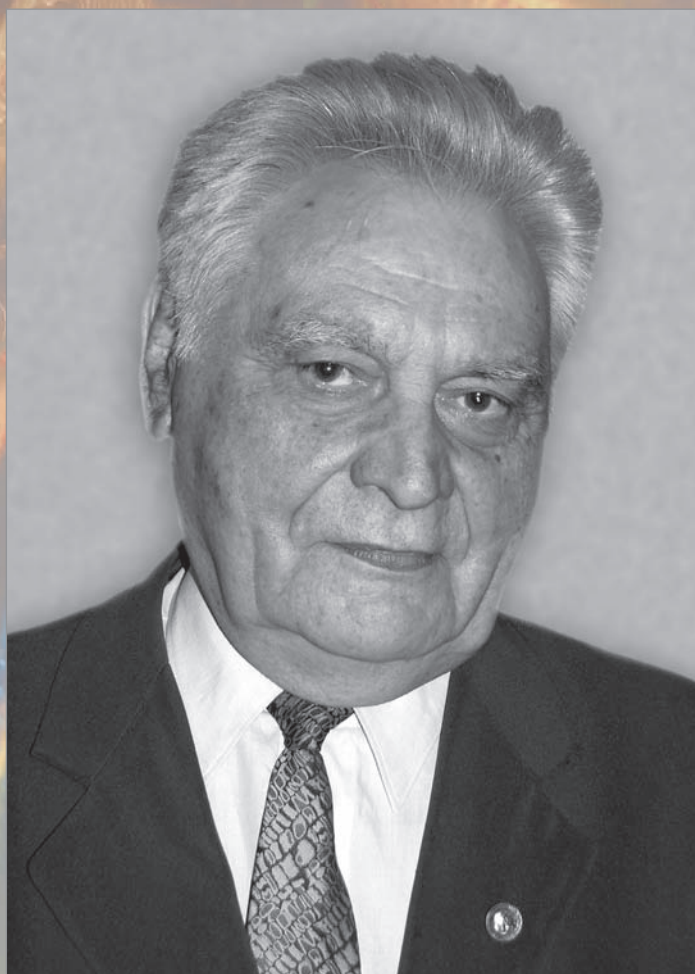
Том 34, № 6, 2024



ГИБП в терапии тяжелой бронхиальной астмы

Респираторная саркопения

«Непонятный» кашель





Михаил Тимофеевич Луценко (1930–2017) — академик РАН, д. м. н., профессор, советский и российский гистолог, инициатор создания и организатор первого на Дальнем Востоке Института физиологии и патологии дыхания СО РАМН (в настоящее время — ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»)

Михаил Тимофеевич Луценко родился 16 мая 1930 г. в Ставрополе. В 1954 г. с отличием окончил Ставропольский медицинский институт. По окончании аспирантуры (1957) был приглашен в Благовещенск — город, с которым будет связана вся его жизнь.

В Благовещенском государственном медицинском институте Михаил Тимофеевич занимал разные должности — сначала ассистента, затем доцента, профессора, заведующего кафедрой гистологии, проректора по научной работе, а с 1975 по 1986 г. — ректора.

Основным направлением научных исследований М.Т.Луценко явилось изучение вопросов адаптации дыхательной системы к неблагоприятным климатоэкологическим факторам Сибири и Дальнего Востока. Для этого была организована Центральная научно-исследовательская лаборатория, внедрены уникальные на тот период времени методы электронной микроскопии, биохимических и гистохимических исследований.

В 1980 г. М.Т.Луценко избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1986 г. — академиком АМН СССР.

Михаил Тимофеевич внес весомый вклад в развитие общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии, патологической физиологии человека. Под его руководством

проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к воздействию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически и экспериментально обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов. Для оказания квалифицированной пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения, характерной для Сибири и Дальнего Востока, при непосредственном участии Михаила Тимофеевича создана мобильная пульмонологическая поликлиника.

М.Т.Луценко является основателем известной в стране и за рубежом научной школы морфологов. Научные труды М.Т.Луценко свидетельствуют о его широкой эрудиции, умении выбирать актуальные направления исследований, методически правильно решать поставленные задачи. Под его руководством выполнены 15 докторских и 44 кандидатские диссертации. М.Т.Луценко — автор около 700 печатных работ, в т. ч. 42 монографий и методических документов, 130 изобретений.

Свою профессиональную практику М.Т.Луценко умело сочетал с большой и многогранной общественной и образовательной деятельностью, являлся основателем и главным редактором научно-практического журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом редакционной коллегии научного журнала «Информатика и системы управления», редакционных советов журналов «Пульмонология», «International Journal of Biomedicine» (США).

За активную гражданскую позицию, большой вклад в развитие медицинской науки и образования Михаилу Тимофеевичу Луценко присвоено звание Почетного гражданина города Благовещенска (2005); он награжден орденами Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, Почета, Дружбы народов, медалью «За трудовую доблесть» и рядом других правительственных наград. В 2000 г. за вклад в развитие Международной ассоциации по приполярной медицине (Канада) награжден медалью им. Ж.Хилдеса.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН М.Т.Луценко ушел из жизни 9 октября 2017 г. в возрасте 87 лет, до последнего дня своей жизни напряженно трудился, являя пример беззаветной преданности науке.



Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, ответственный секретарь научно-практического журнала «Пульмонология»

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

У вас в руках заключительный номер журнала за 2024 г., на страницах которого обсуждаются актуальные вопросы диагностики и лечения респираторных заболеваний.

Понимание особенностей патогенеза заболевания, включая индивидуальную оценку молекулярно-биохимических и генетических аспектов, составляет основу рациональной персонализированной фармакотерапии. В передовой статье *К.С.Павловой и соавт.* «Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы: инструменты реальной практики и новые перспективы» представлены новейшие научные данные о лечении неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы с применением таргетных препаратов моноклонального происхождения.

Целью исследования *Е.В.Быстрицкой и соавт.* «Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, вызванной болезнями органов дыхания, в России в период 2019–2021 гг.» явилось изучение основных статистических показателей, характеризующих эпидемиологические тренды респираторных заболеваний по федеральным округам России на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции. Продемонстрированы рост общей заболеваемости БОД в 2019–2021 гг. преимущественно за счет COVID-19, увеличение показателя ассоциированной смертности в 2021 г., а также значительное повышение объема оказываемой населению медицинской помощи.

Одной из возможных причин, обуславливающих тяжелое течение инфекционных и воспалительных заболеваний органов дыхания, прежде всего среди лиц пожилого и старческого возраста, является респираторная саркопения. Целью обзора *В.А.Сергеевой и соавт.* «Респираторная саркопения: патогенетические аспекты, подходы к диагностике» явилась актуализация данных научных источников открытого доступа о патогенетических механизмах и возможных инструментальных подходах в диагностике этого заболевания, связанного с потерей массы и снижением функции дыхательных мышц.

Механизмы возникновения кашля разнообразны, а диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся «непонятным», «необъяснимым» кашлем, практически всегда представляет сложности для практикующего врача. Целью обзора *И.Б.Пономаревой и соавт.* явилось рассмотрение основных механизмов формирования подобного «непонятного» кашля, вариантов его проявления, алгоритма ведения пациентов с тяжело поддающимся терапии кашлем и новых подходов к его лечению.

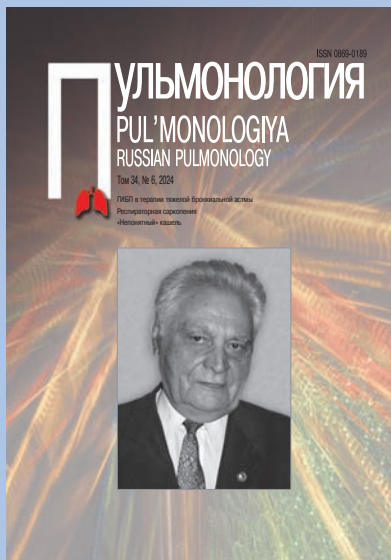
Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое и прогностически неблагоприятное заболевание, которое возникает в результате ремоделирования сосудов дистальных отделов легочной артерии. В обзоре *М.В.Хачатурова и соавт.* «Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии» представлены наиболее перспективные методы и потенциальные мишени для лечения ЛАГ.

Своевременная диагностика и организация лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) являются чрезвычайно актуальными проблемами современной медицины. В работе *И.В.Лещенко и соавт.* «Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре» представлены современные диагностический и лечебный алгоритмы, а также схема маршрутизации пациентов с ИЗЛ на базе профильного медицинского учреждения федерального уровня, позволяющие эффективно решать задачи выявления и оказания медицинской помощи этой группе пациентов, в т. ч. проведение антифибротической терапии.

Провожая уходящий 2024-й год, от имени редакционной коллегии и редакции нашего журнала хочу сердечно поздравить Вас с наступающим Новым годом и пожелать Вам крепкого здоровья, благополучия, личных и профессиональных успехов!

Ответственный секретарь

Д.Г.Солдатов



Михаил Тимофеевич Луценко
(1930–2017). Фотопортрет
Описание см. на 2-й стр. обложки

Научно-практический журнал «Пulьмонология»

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
«Пulьмонология» 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: 115054, Москва,
Озерковская наб., 50, стр. 1, офис 22,
редакция журнала «Пulьмонология»
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 – Чучверя Л.В.
Компьютерная верстка – Резниченко А.С.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 06.12.2024
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.
Цена свободная
ООО Научно-практический журнал «Пulьмонология»
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

- Рудаков Ю.В., Садухов В.В., Харитонов М.А., Волошин Н.И., Авдеев С.Н.**
Перспективы адьювантной терапии внебольничной пневмонии системными
глюкокортикостероидами: от эксперимента к клинической практике. 775
- Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Осокин А.А., Кофиади И.А., Курбачева О.М.**
Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических
препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы:
инструменты реальной практики и новые перспективы. 788

Оригинальные исследования

- Быстрицкая Е.В., Билыченко Т.Н., Мишарин В.М.**
Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения
России по причине болезней органов дыхания и COVID-19
в период 2016–2021 гг. 801
- Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С., Гуманова Н.Г., Кошляевская Я.Н.,
Метельская В.А., Богданова Н.Л., Покровская М.С., Литинская О.А.,
Концевая А.В., Драпкина О.М., Макаров В.В., Юдин С.М.**
Анализ связи липополисахарида с другими маркерами воспаления
и клинико-функциональными характеристиками пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких вне обострения. 810
- Тлаис Х., Анаев Э.Х., Княжеская Н.П., Щелькалина С.П., Белевский А.С.**
Особенности течения хронической обструктивной болезни легких
у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. 822
- Наумова В.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В., Клячина Е.С.,
Никифорова И.О., Суворков П.А.**
Регистр как инструмент мониторинга эффективности иммунобиологической
терапии тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической
практики. 832
- Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Осипцов В.Н., Бишева И.В., Сходова С.А.,
Хромова Е.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Соколова Е.С., Чучалин А.Г.**
Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19. 846
- Краснова М.Г., Ефремова А.С., Мельникова Ю.Л., Красовский С.А., Мокроусова Д.О.,
Бухарова Т.Б., Булатенко Н.В., Кондратьева Е.И., Гольдштейн Д.В.**
Оценка действия CFTR-модуляторов при наличии в генотипе пациентов
с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A. 857

Обзоры

- Сергеева В.А., Рунихина Н.К.**
Респираторная саркопения: патогенетические аспекты, подходы к диагностике. . . 869
- Пономарева И.Б., Готов С.И., Урясьев О.М., Берстнева С.В., Луяков В.А.**
«Непонятный» кашель. 879
- Хачатуров М.В., Царева Н.А., Авдеев С.Н.**
Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии. 887
- Трушенко Н.В., Николенко А.М., Суворова О.А., Авдеев С.Н.**
Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните. . . 896

Заметки из практики

- Кондратенко О.В., Джовмардова Е.Д., Лямин А.В.**
Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта
у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом
элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. 904
- Наумова В.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Эсаулова Н.А., Быкова Г.А.,
Лепешкова Т.С., Штанова А.А.**
Анти-IL5R- и анти-IL4Rα-стратегия у пациентов с аллергической тяжелой
бронхиальной астмой: клинические наблюдения. 910

Организация здравоохранения

- Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Трифанова Н.М., Эсаулова Н.А.**
Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний
легких в специализированном центре. 920

Краткие сообщения

- Абдельвахаб Х.В., Элшербини Х.М., Резкалла М.М., Авад Т., Адель А., Хвейди А.**
Низкие показатели насыщения крови кислородом и противоречивые значения
газового состава артериальной крови как проявления недиагностированной
гемоглобинопатии. 930

Юбилеи

- Виктор Михайлович Мишарин. К 55-летию со дня рождения. 933
Андрей Валериевич Будневский. К 50-летию со дня рождения. 934

Contents

Editorial

- Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Voloshin N.I., Avdeev S.N.**
Prospects for adjuvant therapy with systemic glucocorticosteroids for community-acquired pneumonia: from experiment to clinical practice. 775
- Pavlova K.S., Timoshenko D.O. Osokin, A.A., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M.**
Personalized approach to the biologicals' selection in patients with severe asthma: real practice tools and new possibilities. 788

Original studies

- Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N., Misharin V.M.**
Analysis of the incidence, disability and mortality rates of the Russian population due to respiratory diseases and COVID-19 in the period 2016 – 2021 801
- Smirnova M.I., Antipushina D.N., Kurekhyan A.S., Gumanova N.G., Koshelyaevskaya Ya.N., Metelskaya V.A., Bogdanova N.L., Pokrovskaya M.S., Litinskaya O.A., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Makarov V.V., Yudin S.M.**
Analysis of the relationship between the serum lipopolysaccharide level and other inflammation markers, clinical and functional characteristics of patients with COPD without exacerbation 810
- Tlais H., Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P., Shchelykalina S.P., Belevskiy A.S.**
Clinical features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection 822
- Naumova V.V., Zykov K.A., Belyukov E.K., Kiseleva D.V., Klyachina E.S., Nikiforova I.O., Suvorov P.A.**
Registry as a tool for monitoring effectiveness of immunobiological therapy for severe asthma in real clinical practice 832
- Kostinov M.P., Gainitdinova V.V., Osiptsov V.N., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Khromova E.A., Baranova I.A., Kryukova N.O., Sokolova E.S., Chuchalin A.G.**
Phagocytic activity of leukocytes in patients with COVID-19 846
- Krasnova M.G., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Mokrousova D.O., Bukharova T.B., Bulatenko N.V., Kondratyeva E.L., Goldshtein D.V.**
Therapeutic effect of CFTR modulators in cystic fibrosis patients with the 2789+5G>A splice variant in the genotype. 857

Reviews

- Sergeeva V.A., Runikhina N.K.**
Respiratory sarcopenia: aspects of pathogenesis, approaches to diagnosis 869
- Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasev O.M., Berstneva S.V., Lunyakov V.A.**
“Perplexing” cough 879
- Kchachaturov M.V., Tsareva N.A., Avdeev S.N.**
New approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension 887
- Trushenko N.V., Nikolenko A.M., Suvorova O.A., Avdeev S.N.**
Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis. 896

Clinical cases

- Kondratenko O.V., Dzhovmardova E.D., Lyamin A.V.**
Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor 904
- Naumova V.V., Zykov K.A., Belyukov E.K., Esaulova N.A., Bykova G.A., Lepeshkova T.S., Shtanova A.A.**
Anti-IL5R and anti-IL4R α strategy in patients with severe allergic asthma: clinical observations. 910

Healthcare management

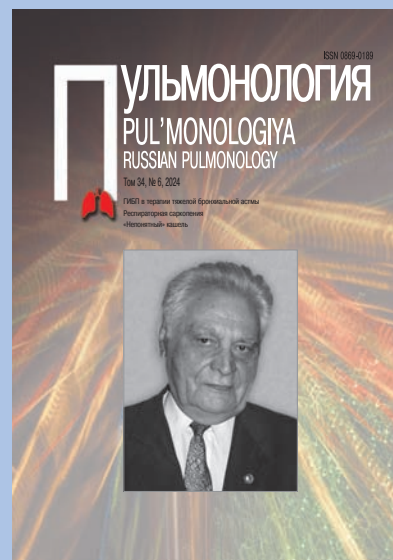
- Leshchenko I.V., Glushkova T.V., Trifanova N.M., Esaulova N.A.**
Aspects of diagnosis and providing care for interstitial lung diseases in a specialized center 920

Brief reports

- Abdelwahab H.W., Elsherbiny Kh.M., Rezkalla M.M., Awad T., Adel A., Hweidy A.**
Low oxygen saturation and discordant arterial blood gas measures have diagnosed a case of hemoglobinopathy 930

Anniversaries

- Viktor M. Misharin. To the 55th birthday 933
- Andrey V. Budnevsky. To the 50th birthday 934



Mikhail T. Lutsenko (1930 – 2017).
Photo portrait
Description see page 2 of the cover

Scientific and practical journal PULMONOLOGIYA

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

Ozerkovskaya nab., 50, build. 1, office 22
Moscow, 115054, 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 06.12.2024
Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies
Price is free

LLC Scientific and practical journal “Pul'monologiya”
Printed at the printing house of “Media-Grand” LLC
ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,
Yaroslavl region, 152900, Russia
© Pul'monologiya, layout, 2024

The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», проректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

Члены редакционной коллегии

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

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

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

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

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. Didkovsky,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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 СПбГМУ 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.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Regional Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

Nataliya L. Shapорова, 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)

Перспективы адьювантной терапии внебольничной пневмонии системными глюкокортикостероидами: от эксперимента к клинической практике

Ю.В.Рудаков¹, В.В.Салухов¹, М.А.Харитонов¹, Н.И.Волошин¹ ✉, С.Н.Авдеев²

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

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

Резюме

В ряде случаев у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), несмотря на своевременную и адекватную антибактериальную терапию, возникают смертельные осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и / или септического шока (СШ), обусловленные, как предполагается, чрезмерным неконтролируемым системным воспалительным ответом и неадекватной реакцией надпочечников на инфекцию из-за кортикостероидной (КС) недостаточности, связанной с критическим состоянием. Поэтому при дополнительном применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) может существенно улучшиться выживаемость пациентов, переносящих ТВП. **Целью** работы явилась демонстрация наиболее актуальных доклинических и клинических исследований и метаанализов, по данным которых оценивается эффективность и безопасность применения системных ГКС при ВП. **Результаты.** Продемонстрировано, что наиболее оптимальной в отношении риска / пользы схемой применения сГКС является ранняя (в первые 3 суток) низкодозовая (доза, эквивалентная 6 мг в сутки дексаметазона) терапия коротким курсом (5–7 дней) с одномоментной отменой препаратов. Применяется такая схема с наилучшим эффектом у пациентов с ТВП, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной) при создании положительного давления в конце выдоха ≥ 5 см вод. ст. или высокопоточной кислородотерапии (вдыхаемая фракция кислорода (FiO_2) ≥ 50 %; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) и $\text{FiO}_2 < 300$) и / или вазопрессорной поддержке. **Заключение.** Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в настоящее время не следует рутинно применять КС у взрослых пациентов с ВП, за исключением лиц с рефрактерным СШ, однако по результатам описательного обзора продемонстрированы доказательства эффективности использования дополнительной терапии КС у взрослых пациентов при ТВП, особенно осложненной СШ, ОРДС, наличии сопутствующей патологии в виде бронхиальной астмы и / или хронической обструктивной болезни легких при условии отсутствия легочных нагноений, тяжелой гриппозной и микотической инфекции, что, несомненно, является веским аргументом в пользу пересмотра существующих отечественных клинических рекомендаций в части, касающейся применения сГКС. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить подгруппы пациентов, которые могут получить дополнительную пользу или, наоборот, потенциальный вред от терапии КС. Кроме того, требуется определить оптимальную схему применения КС с уточнением конкретных препаратов, их дозы, путей введения, кратности и продолжительности терапии, а также методики отмены.

Ключевые слова: кортикостероиды, глюкокортикостероиды, внебольничная пневмония, адьювантная терапия, острое повреждение легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

© Рудаков Ю.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Рудаков Ю.В., Салухов В.В., Харитонов М.А., Волошин Н.И., Авдеев С.Н. Перспективы адьювантной терапии внебольничной пневмонии системными глюкокортикостероидами: от эксперимента к клинической практике. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 775–787. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-775-787

Prospects for adjuvant therapy with systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia: from experiment to clinical practice

Yuri V. Rudakov¹, Vladimir V. Salukhov¹, Mikhail A. Kharitonov¹, Nikita I. Voloshin¹ ✉, Sergey N. Avdeev²

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 6194044, Russia

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

Abstract

Some patients with severe community-acquired pneumonia develop fatal complications in the form of acute respiratory distress syndrome and/or septic shock despite the timely adequate antibacterial therapy and presumably due to an excessive uncontrolled systemic inflammatory response and

inadequate adrenal response to infection due to the critical illness-related corticosteroid insufficiency (CRICI). Therefore, the additional use of systemic corticosteroids can significantly improve the survival of patients with severe community-acquired pneumonia. **Aim.** To present the most current preclinical and clinical studies and meta-analyses assessing the effectiveness and safety of the use of systemic corticosteroids for community-acquired pneumonia. **The results** of these studies demonstrate that the most optimal regimen for the use of systemic corticosteroids in terms of risk and benefit is early (the first 3 days), low-dose (the dose equivalent of 6 mg/day dexamethasone) short-course (5 – 7 days) therapy with immediate withdrawal of the drugs. This regimen produces the best effect in patients with severe community-acquired pneumonia who require ventilation (invasive or non-invasive) with PEEP \geq 5 cm H₂O or high-flow oxygen therapy with FiO₂ \geq 50% and a PaO₂/FiO₂ ratio less than 300 and/or vasopressor support. **Conclusion.** Currently, the federal clinical guidelines do not recommend the routine use of corticosteroids in adult patients with community-acquired pneumonia, with the exception of patients with refractory septic shock. However, this narrative review presents evidence supporting the use of adjunctive corticosteroid therapy in adult patients with severe community-acquired pneumonia, particularly when complicated by septic shock, acute respiratory distress syndrome, comorbid asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease, provided there is no pulmonary suppuration, severe influenza or mycotic infection. Undoubtedly, this is a compelling argument in favor of revising existing domestic clinical guidelines regarding the use of systemic corticosteroids. Thus, further research is needed to identify subgroups of patients who may benefit from or potentially be harmed by corticosteroids. In addition, it is necessary to determine the optimal regimen for the use of corticosteroids in terms of specific drugs, their dose, routes of administration, frequency and duration of therapy, as well as the withdrawal.

Key words: corticosteroids, community-acquired pneumonia, adjuvant therapy, acute lung injury.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Rudakov Yu.V. et al., 2024

For citation: Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Voloshin N.I., Avdeev S.N. Prospects for adjuvant therapy with systemic glucocorticosteroids for community-acquired pneumonia: from experiment to clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 775–787 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-775-787

Внебольничная пневмония (ВП) — это острое инфекционное воспаление легких, вызываемое бактериями, вирусами, грибами, в редких случаях — простейшими микроорганизмами, возникающая вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации, характеризуемое очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием воспалительной внутриальвеолярной экссудации [1]. Тяжелая ВП (ТВП) — это особая форма заболевания, характеризующаяся выраженной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и / или сепсисом [2, 3]. В ряде случаев у пациентов с ВП, несмотря на своевременную и адекватную антибактериальную терапию возникают смертельные осложнения в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и / или септического шока (СШ) [4]. Известно, что основу патогенеза ОРДС и сепсиса составляет неконтролируемая реакция организма на инфекцию в виде генерализованного (системного) воспаления, которое способствует нарушению газообмена и дисфункции органов-мишеней [1, 2, 4, 5]. Поэтому в дополнение к стандартной терапии системные глюкокортикостероиды (сГКС) (термин, рекомендованный к использованию на I Европейском симпозиуме, посвященном терапии ГКС) как наиболее эффективные противовоспалительные лекарства [6] могут не только контролировать чрезмерную воспалительную реакцию, но и корректировать надпочечниковую недостаточность (НПН) в случае ее развития [7]. Однако несмотря на наличие нескольких патофизиологических гипотез, истинный механизм действия сГКС при ВП до конца неясен. Кроме того, индивидуальная реакция пациента на прием ГКС может изменяться в зависимости от тяжести и этиологии ВП, а также вида и схемы применения препаратов. Использование сГКС при ВП также может привести к серьезным побочным эффектам, таким как суперинфекция, кровотечение, гипергликемия, миопатия и т. п. [8, 9].

По данным доклинических исследований, выполненных на экспериментальных моделях лаборатор-

ных животных и клеточных линиях легких человека, моделирующих острое повреждение легких, продемонстрирован положительный опыт применения сГКС [10–12]. В настоящее время по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов доказана эффективность и безопасность применения сГКС при СШ [13, 14], прямом инфекционном ОРДС [15–17] и новой коронавирусной инфекции (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019 – COVID-19) тяжелого течения [18]. В то же время по данным систематических обзоров и метаанализов, обобщающих РКИ, выполненных с участием пациентов с ВП, демонстрируются противоречивые результаты, показывающие как отсутствие влияния ГКС на смертность пациентов [19], так и ее увеличение [20, 21] или снижение [22, 23]. Предполагается, что данные противоречия могут быть обусловлены неоднородностью популяции пациентов (разная степень тяжести и этиология ВП, наличие осложнений и сопутствующей патологии) и / или разными схемами применения ГКС (лекарственная форма, доза, путь, время начала и длительность введения, способ отмены препаратов) [24]. Эффективное и безопасное лечение сГКС при ВП является сложной задачей и вынуждает клиницистов постоянно пересматривать и взвешивать риски и преимущества такой терапии.

Целью работы явился обзор литературы о доклинической и клинической эффективности адьювантной терапии сГКС при ВП с учетом неоднородности групп пациентов и различных схем применения препаратов.

Патогенетическое обоснование и методы применения системных глюкокортикостероидов при внебольничной пневмонии

Патогенетическая терапия сГКС при ВП основана на их противовоспалительном, иммуносупрессивном и противошоковом эффектах [25]. Соотношение польза / риск использования сГКС при ВП определяется

прежде всего выбором лекарственного препарата, его дозой, путем введения, длительностью применения и способом отмены, а также оптимальным временем инициации терапии с учетом тяжести ВП, наличием ее осложнений и сопутствующей патологии [26].

В настоящее время в качестве патогенетической терапии при ВП используются следующие сГКС:

- аналоги естественных гормонов (гидрокортизон);
- синтетические производные гидрокортизона (преднизолон, метилпреднизолон);
- фторированные синтетические производные ГКС (дексаметазон).

ГКС различаются по выраженности противовоспалительной и минералокортикоидной активности, длительности действия (табл. 1) [27].

Если минералокортикоидную и противовоспалительную активность гидрокортизона принимать за единицу, то наилучшим минералокортикоидным действием обладает гидрокортизон, а противовоспалительным эффектом — дексаметазон. Однако длительный период выведения дексаметазона определяет его наивысшую из всех ГКС способность подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Период противовоспалительной активности ГКС приблизительно равен длительности подавления ими ГГНС и составляет от 2 до 8 дней соответственно (см. табл. 1).

Эталоном для расчета дозы ГКС считается преднизолон и по отношению к нему оценивается эффективность других препаратов. Обычно используются следующие коэффициенты пересчета сГКС: доза 1 мг дексаметазона эквивалентна 26,7 мг гидрокортизона, 5,3 мг метилпреднизолона и 6,6 мг преднизолона соответственно [28]. При этом согласно зарубежным рекомендациям, дозы ГКС при парентеральном и пероральном введении считаются эквивалентными, что не согласуется с мнением некоторых отечественных экспертов. В частности, предполагается, что при внутривенном введении ГКС препараты теряют свою биологическую активность в 5–6 раз за счет более короткого периода нахождения в тканях-мишенях по сравнению с приемом препаратов внутрь [29].

В известном исследовании RECOVERY доза дексаметазона 6 мг, принимаемая внутрь, считалась эквивалентной такой же дозе препарата, вводимого

внутривенно. Учитывая, что положительный эффект от применения дексаметазона достигнут у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), можно прийти к заключению о преимущественном парентеральном введении препарата в данном РКИ [30]. К сожалению, прямые сравнительные исследования с достаточным уровнем доказательности по изучению биологической активности препаратов ГКС при внутривенном и пероральном пути введения отсутствуют.

Существуют разные подходы и в классификации доз, и выборе схем использования ГКС. На Европейском симпозиуме по ГКС-терапии был принят консенсус по номенклатуре доз и режимов применения ГКС [6], согласно которому, суточные дозировки ГКС $\leq 7,5$ мг эквивалентны таковым пероральным преднизолоном и обозначаются как низкие, $> 7,5$ и ≤ 30 мг — как средние, > 30 и ≤ 100 мг — как высокие, > 100 мг — как очень высокие. Минипульс-терапия составляет ≥ 250 мг в сутки при парентеральном введении. Пульс-терапия метилпреднизолоном подразумевает внутривенное капельное введение около 1,0 г (10–30 мг / кг массы тела) препарата в сутки в течение 2–3 дней. Однако при использовании сГКС при острых критических состояниях применяется иная номенклатура доз. В частности, в большинстве случаев доза дексаметазона ≤ 6 мг в сутки и ее эквивалент относительно других ГКС считается низкой [18, 30, 31].

Применение ГКС в течение > 7 дней определяется как длительный прием, соответственно < 7 дней считается коротким курсом. Инициация лечения сГКС в первые 3 суток от дебюта патологического процесса называется ранней терапией [32].

ГКС — это «гормоны стресса», вырабатываемые корой надпочечников, которые влияют на метаболические процессы практически каждого типа клеток. В спокойных условиях у здоровых людей выделяется около 20 мг кортизола в сутки, но при стрессе секреция может достигать 200–250 мг в сутки (стрессовые дозы по кортизолу) [33]. При приеме ГКС в физиологических дозах (у взрослых — 2,5–5 мг в сутки преднизолона или 10–30 мг в сутки гидрокортизона *per os*) угнетения ГГНС не происходит. Если используются более высокие дозы, то уже через 1–2 нед. отмечается функциональное угнетение коры надпочечников,

Таблица 1
Характеристика системных глюкокортикостероидов
Table 1
Characteristics of systemic corticosteroids

Синтетические ГКС	Эквивалентная доза (мг)*	Противовоспалительная активность (по сравнению с гидрокортизоном)	Минералокортикоидная активность (относительно гидрокортизона)	Биологический период полураспада, часы
Гидрокортизон	20	1	1	8–12
Преднизолон	5	4	0.3	12–36
Метилпреднизолон	4	5	0.5	12–36
Дексаметазон	0,75	30	0	36–72

Примечание: ГКС — глюкокортикостероиды; * — эквивалентная доза указана для перорального или внутривенного введения препаратов.

Note: * The equivalent dose is indicated for oral or intravenous administration.

а в дальнейшем развивается ее атрофия. Точно предсказать подавление ГГНС по дозе или продолжительности терапии ГКС нельзя [8, 9].

Физиологический ответ ГКС играет центральную роль при острых критических состояниях, таких как ТВП, сепсис и ОРДС, при которых нерегулируемое воспаление является основным фактором полиорганной недостаточности и смертности. Активация ГГНС является универсальной реакцией организма на любой стресс в рамках неспецифического адаптационного синдрома, впервые описанного Гансом Селье (1936) [33]. В рамках этого адаптационного синдрома при критических состояниях возникает т. н. истощение коры надпочечников, подразумевающее стрессовое повышение концентрации эндогенного кортизола в плазме, более высокое по уровню, чем у здоровых людей, но все же недостаточное для того, чтобы справиться с уровнем стресса, вызванного болезнью. Поэтому организм в таких условиях не в состоянии адекватно контролировать витальные функции, прежде всего гемодинамику и уровень воспалительных цитокинов [34]. Ранее это состояние называлось специальным термином «относительная надпочечниковая недостаточность», в 2008 г. по концепции Общества интенсивной терапии (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*) и Европейского общества интенсивной терапии (*The European Society of Intensive Care Medicine – ESIM*) термин «надпочечниковая недостаточность» был заменен термином «кортикостероидная

недостаточность, связанная с критическим заболеванием» (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency – CIRCI*) [35]. Частота выявления CIRCI в отделениях интенсивной терапии составляет 10–20 % случаев среди всех пациентов в критических состояниях и до 70 % – среди пациентов с СШ, при этом по данным аутопсии абсолютная НПП выявляется в 3 % случаев. В 2017 г. в журнале *Critical Care Medicine* опубликованы международные рекомендации по выявлению CIRCI, факторов его риска, распространенности и ведения в условиях интенсивной терапии [36].

Таким образом, CIRCI включает абсолютную или относительную НПП и резистентность к ГКС. Сообщается, что причина возникновения НПП при критических состояниях часто остается неизвестной, но основу нарушения реакции ГГНС на стресс и развитие CIRCI составляют 3 основных патофизиологических явления:

- дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (центральная НПП);
- изменение метаболизма кортизола;
- резистентность тканей к кортикостероидам (КС) (периферическая НПП) (табл. 2).

Дизрегуляция ГГНС является сложным процессом, включающим в себя дисфункцию кортикотропин-релизинг-гормона / адренкортикотропного гормона (АКТГ), симпатoadреналовой системы, аргинин-вазопрессина и иммунной системы. По данным недавних исследований показано, что плазменный

Таблица 2
Основные механизмы развития глюкокортикостероидной недостаточности, связанной с критическими заболеваниями (CIRCI)

Table 2
Main underlying mechanisms of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)

Общий дефект	Основные механизмы	Ключевые факторы
Недостаточность эндогенного кортизола		
Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (аномальный синтез КРГ / АКТГ)	Некроз / кровоизлияние в гипофиз	Коллапс, шок, ДВС-синдром, лечение вазопрессорными препаратами
	Ингибирование синтеза АКТГ	Быстрая отмена препаратов ГКС Отрицательная обратная связь от повышенного уровня циркулирующего кортизола, вследствие АКТГ-независимого механизма
Нарушение синтеза кортизола в надпочечниках	Некроз / кровоизлияние в надпочечники	ОПП, коллапс, шок, кровотечение, ДВС, ингибиторы тирозинкиназы
	Угнетение стероидогенеза	Гиперактивация иммунных клеток / Toll-подобных рецепторов / цитокинов АКТГ-подобные молекулы, например кортикостатины Лекарственные препараты, высокие дозы и длительные курсы ГКС
Изменение метаболизма кортизола	Снижение транспорта кортизола	Дизрегуляция синтеза кортизол-связывающего глобулина и альбумина в печени
	Снижение уровня кортизола	Снижение экспрессии и активности ГКС-инактивирующих ферментов 5-редуктазы печени с предполагаемой ролью желчных кислот; снижение экспрессии и активности гидроксистероиддегидрогеназы в почках
Резистентность тканей к кортизолу	Неадекватная активность ГКС-рецепторов	Снижение плотности и транскрипции GR-α и чрезмерная активация ядерного фактора NF-κB

Примечание: CIRCI (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*) – кортикостероидная недостаточность, связанная с критическим заболеванием; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон; АКТГ – адренкортикотропный гормон; ГКС – глюкокортикостероиды; ОПП – острое повреждение почек.

клиренс кортизола заметно снижается во время критических состояний, что объясняется подавленной экспрессией и активностью первичных ферментов, метаболизирующих кортизол в печени и почках [37].

Следует отметить, что кроме сепсиса, ОРДС, ТВП, факторами риска CIRCI являются следующие:

- использование медикаментов, угнетающих продукцию ГКС;
- состояния, вызывающие кровоизлияния в надпочечники или их инфаркты (синдром Уотерхауса–Фредерикса);
- заболевания печени;
- ДВС-синдром;
- менингококцемия;
- прием антикоагулянтов;
- антифосфолипидный синдром;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Редко при ТВП возникает относительная НПН вследствие реакции Яриша–Герксгеймера на массивную антибактериальную терапию из-за высвобождения токсинов из распадающихся микробов [38].

По данным проспективного исследования, проведенного *C. Mueller*, продемонстрирована возможность развития CIRCI у пациентов с ТВП без СШ ($n = 179$) [39]. У пациентов с ТВП обнаружены более высокие сывороточные уровни кортизола, и более низкие уровни дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП. Кроме того, у умерших пациентов уровни кортизола и ДГЭА были выше по сравнению с выжившими. Известно, что снижение сывороточного уровня ДГЭАС (80 % синтезируется в надпочечниках) при одновременном повышении содержания кортизола является диагностическим маркером функциональной или относительной НПН [40].

Таким образом, введение экзогенных ГКС может модулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и влиять на выработку кортизола, тем самым потенциально улучшая результаты лечения пациентов с ВП, даже при отсутствии СШ.

Традиционно диагноз CIRCI предполагает определение у больных в критических состояниях низкого уровня сывороточного кортизола (< 100 мкг / л) или подтверждается пробой с надпочечниковой стимуляцией синтетическим АКТГ. Отсутствие роста уровня кортизола > 90 мкг / л после введения 250 мкг синтетического АКТГ (*cosyntropin*) свидетельствует о развитии CIRCI. Однако «норму» содержания кортизола в крови при критических состояниях трудно определить, т. к. на нее оказывают влияние как тяжесть заболевания, так и проводимое лечение, поэтому для диагностики CIRCI и определения показаний для назначения синтетических ГКС эти пробы в клинической практике не рекомендованы. Подозрение на CIRCI у пациентов отделения интенсивной терапии должно возникать при развитии стойкой гипотензии, рефрактерной к инфузионной и вазопрессорной поддержке (признаки рефрактерного СШ), что является показанием для применения системных ГКС. Другие клинические признаки острой НПН (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипоглике-

мия и др.) неспецифичны и могут быть обусловлены разными причинами [37].

По данным экспериментальных исследований по изучению фармакокинетики и фармакодинамики синтетических препаратов ГКС продемонстрировано, что наилучшей способностью проникать в легочную ткань обладает метилпреднизолон [41], дексаметазон лучше всех стимулирует выработку эндогенного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа [42], а гидрокортизон сильнее всех поддерживает системную гемодинамику [43]. Кроме того, при непрерывной инфузии обеспечивается лучшее проникновение в легкие ГКС-препаратов по сравнению с болюсным их введением [32].

Далее будут рассмотрены результаты современных исследований эффективности и безопасности дополнительной терапии сГКС при ВП и ее осложнениях, прежде всего ОРДС, сепсисе и СШ.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований адъювантной терапии системными глюкокортикостероидами при внебольничной пневмонии и ее осложнениях

Положительный эффект дополнительной системной терапии ГКС доказан при тяжелом течении COVID-19 [18], а в случае тяжелого гриппа при приеме ГКС, напротив, смертность может увеличиться [44]. Тем не менее в реальной клинической практике этиология ВП в 60–70 % случаев неизвестна или имеет смешанный характер (ко- или микст-инфекция), поэтому решение об использовании ГКС в большинстве случаев принимается эмпирически.

Эффективность сГКС продемонстрирована у пациентов с ТВП и выраженной системной воспалительной реакцией. Так, в исследование *A. Torres et al.* были включены пациенты с ТВП (по критериям Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) или риском V класса по шкале Fine, при этом 75 % пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, а уровень С-реактивного белка при поступлении составлял > 150 мг / л [45]. При назначении сГКС (метилпреднизолон в дозе 0,5 мг / кг массы тела каждые 12 ч в течение 5 дней) поздних неудач лечения было значительно меньше ($p = 0,02$) (13 % vs 31 %, включая рентгенологическое прогрессирование, позднюю ИВЛ и поздний СШ). При терапии ГКС наблюдалось абсолютное снижение смертности на 5 %. Гипергликемия отмечалась у 18 % пациентов, получавших ГКС, и 12 % пациентов, принимавших плацебо (незначимое различие).

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (*The European Respiratory Society – ERS*), Европейского общества интенсивной терапии (*European Society of Intensive Care Medicine – ESICM*), Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ESCMID*) и Латиноамериканской торакальной ассоциации (*Latin American Thoracic Association – ALAT*) по ТВП, опубликованным в апреле 2023 г., у пациентов с ТВП

применяются системные ГКС при наличии шока (условная рекомендация, низкое качество доказательств) по следующей схеме: метилпреднизолон 0,5 мг / кг каждые 12 ч в течение 5 дней. Эта рекомендация не распространяется на пациентов с вирусной ТВП (грипп, инфекция SARS и MERS), неконтролируемым сахарным диабетом и ранее получающих сГКС по другому поводу [46]. В действующих рекомендациях по выживанию при сепсисе (2021) всем пациентам с СШ рекомендован гидрокортизон (200 мг в день) [47].

Согласно обновленным рекомендациям SCCM (2024) пациентам с СШ назначаются гидрокортизон внутривенно 200 мг в день (непрерывная или разделенная на каждые 6 ч инфузия) при энтеральном применении флудрокортизона 50 мкг ежедневно в течение 7 дней или без такового, или до выписки из отделения интенсивной терапии [48]. Поэтому дебаты относительно схемы применения сГКС при сепсисе и СШ продолжаются.

ОРДС может быть как прямым осложнением ТВП (прямой ОРДС), так и возникнуть вследствие внелегочных осложнений, которые вызовут не прямой ОРДС [5] соответственно, эффективность ГКС в такой ситуации может быть иной. Истинная частота развития ОРДС при ВП неизвестна. По данным обсервационного проспективного исследования ($n = 5\ 334$) установлено, что ОРДС возникает как осложнение ВП у 29 % лиц, получающих ИВЛ [49].

По результатам экспериментальных доклинических исследований продемонстрировано, что короткие курсы низких доз сГКС после моделирования липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс приводят к снижению выраженности легочного повреждения и уровня воспаления по данным аутопсии и анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа [50]. При этом длительная терапия высокими дозами ГКС приводит к обратным эффектам [51].

По результатам обширного метаанализа 18 РКИ [50] с участием взрослых пациентов ($n = 2\ 826$) с ОРДС любой этиологии (100 % получали инвазивную вентиляцию легких) подтверждено, что при использовании ГКС снижается госпитальная летальность (относительный риск (ОР) – 0,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,72–0,95).

Предлагаемые типы и дозы ГКС при ОРДС от исследования к исследованию различаются. Высокая доза составляет примерно 30 мг / кг в сутки в пересчете на метилпреднизолон, а низкая доза – примерно 1–2 мг / кг в сутки [52–54].

Установлено, что при коротких курсах терапии высокими дозами ГКС (10–30 мг преднизолонового эквивалента / 1 кг массы тела в сутки) (≤ 3 дней) увеличивается смертность как при СШ [55], так и при ОРДС [7, 54].

В 2024 г. экспертами SCCM [48] при раннем ОРДС (в течение 24 ч) рекомендуется дексаметазон 20 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней, затем 10 мг внутривенно ежедневно в течение 5 дней до экстубации [56]. В случае раннего ОРДС (в течение 72 ч) [57]

можно применять метилпреднизолон 1 мг / кг внутривенно болюсно, затем по следующей схеме:

- дни 1–14 – непрерывная инфузия 1 мг / кг в сутки;
- дни 15–21 – 0,5 мг / кг в сутки;
- дни 22–25 – 0,25 мг / кг в сутки;
- дни 26–28 – 0,125 мг / кг в сутки.

В случае экстубации между 1-м и 15-м днями лечения следует перейти к 15-му дню режима. При неразрешающемся ОРДС (7–21-й день) [58] требуется применение метилпреднизолона 2 мг / кг внутривенно болюсно, затем по следующей схеме:

- дни 1–14 – 2 мг / кг в сутки каждые 6 ч;
- дни 15–21 – 1 мг / кг в сутки;
- дни 22–28 – 0,5 мг / кг в сутки;
- дни 29–30 – 0,25 мг / кг в сутки;
- дни 31–32 – 0,125 мг / кг в сутки.

В случае экстубации до 14-го дня следует перейти к 15-му дню лекарственной терапии.

Таким образом, наличие таких осложнений ТВП, как СШ и ОРДС, являются веским основанием для применения ГКС, а легочные нагноения (острый абсцесс легких и / или эмпиема плевры и др.), инвазивные микозы, наоборот, считаются противопоказанием для системной терапии ГКС. Кроме того, сопутствующая патология в виде бронхиальной астмы (БА) и / или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) могут служить поводом в определенных случаях для назначения ГКС.

По данным систематического обзора 9 РКИ с участием взрослых пациентов с ТВП ($n = 995$) в период с 1993 г. по ноябрь 2020 г. продемонстрировано снижение смертности от всех причин в течение 30 дней в группе пациентов, дополнительно получающих сГКС по схеме: преднизолон 40–50 мг в сутки или метилпреднизолон 0,5 мг / кг через 12 ч или гидрокортизон 50 мг через 6 ч в течение 5–7 дней [38]. Однако по данным других 16 исследований ($n = 3\ 863$) у пациентов с ВП, получавших дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, гидрокортизон в течение 1–20 дней, дополнительное применение ГКС не оказало влияния на летальность. При этом в случае терапии ГКС снижался риск не только перевода в отделение интенсивной терапии, но и потребности в механической вентиляции легких [19].

Однако по результатам других исследований (12 литературных источников, данные о лечении пациентов ($n = 8\ 171$) и смертельных исходов ($n = 1\ 083$)) показано увеличение смертности и риска развития внутрибольничных инфекций и необходимости ИВЛ при применении ГКС [20].

Недавно по результатам 2 крупных РКИ предпринята попытка разрешить эти противоречивые результаты, однако тождественных результатов также не получено. Так, по данным рандомизированного исследования, включающего в себя анализ лечения пациентов ($n = 586$) в 42 медицинских центрах США, показано следующее: группой ESCAPE пациенты отделений интенсивной терапии с ТВП были распределены на 2 группы: получавшие метилпреднизолон (начальная внутривенная доза 40 мг в день в течение 7 дней с постепенным снижением дозы в течение 20 дней) и получавшие плацебо [59].

В результате различий ни в первичном исходе 60-дневной летальности (16 % vs 18 %; $p = 0,61$), ни в других клинически важных конечных точках не найдено. Именно поэтому на основании результатов этого исследования экспертами ERS / ESICM / ESCMID / ALAT рекомендовано воздержаться от рутинного применения ГКС при ВП без шока [24].

Однако по данным исследования CAPE COD, результаты которого были опубликованы в мае 2023 г. и не вошли в рекомендации ERS / ESICM / ESCMID / ALAT по ВП, доказано обратное [60]. Пациенты ($n = 800$) 31 медицинского центра Франции с ТВП также были рандомизированы на 2 группы: получавшие гидрокортизон (начальная доза 200 мг в день в течение 4 или 7 дней с последующим снижением дозы с 8-го по 14-й дни) и получавшие плацебо. Исследование было прервано в связи с пандемией COVID-19. Несмотря на это, был проведен запланированный 2-й промежуточный анализ результатов исследования, по результатам которого установлены значительные различия в первичном исходе (28-дневная летальность). Так, в группе больных, получавших гидрокортизон, летальность была достоверно ниже таковой в группе плацебо (6,2 % vs 11,9 %; $p = 0,006$). Польза в отношении выживаемости сохранялась на момент 90-дневной оценки так же, как и в отношении вторичных исходов (начало вазопрессорной терапии или механической вентиляции), что свидетельствовало в пользу положительного эффекта гидрокортизона.

Следует отметить высокую важность анализа причин, предопределивших различия результатов этих двух исследований:

- во-первых, критической разницей было время от обращения пациентов за медицинской помощью и началом введения ГКС. Во французском исследовании CAPE COD ГКС вводились в течение 24 ч после определения соответствия пациентов критериям отбора, в то время как в американском исследовании ESCAPE время введения ГКС увеличивалось до 96 ч. Это различие важно, поскольку более раннее начало лечения с большей вероятностью модулирует воспалительную реакцию и, следовательно, приводит к лучшим результатам;
- во-вторых, общая продолжительность воздействия ГКС также различалась между исследованиями: 20 дней по протоколу исследования в США и в среднем 5 дней во французском исследовании. Вполне закономерно, что при меньшей продолжительности применения ГКС уменьшается риск возникновения побочных эффектов, которые, соответственно, увеличиваются при более длительном применении ГКС.

По данным метаанализа 7 двойных слепых РКИ ($n = 1\,689$), в т. ч. ESCAPE и CAPE COD, выполненных *J. Y. Wu* (2023), выявлено убедительное статистически значимое снижение смертности пациентов с ТВП без шока, особенно у лиц в возрасте 60 лет и старше, получавших гидрокортизон в течение ≤ 8 дней без постепенного снижения дозы [61].

Важно отметить, что в исследовании DEQUIN (2023) гидрокортизон (по схеме 200 мг в сутки, что

эквивалентно 6 мг дексаметазона, в течение 4–8 дней в зависимости от клинического ответа) назначался пациентам с ТВП без шока, которым была необходима респираторная поддержка, в т. ч. инвазивными или неинвазивными методами [60]. Респираторная поддержка (инвазивная или неинвазивная) включала в себя применение положительного давления в конце выдоха ≥ 5 см вод. ст. или высокопоточной кислородотерапии (вдыхаемая фракция кислорода (FiO_2) ≥ 50 %; соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) и $\text{FiO}_2 < 300$), что по сути является диагностическим критерием легкой степени ОРДС [5]. При этом из исследования исключались лица с СШ, иммуносупрессией, аспирационной пневмонией, гриппом. Фактически результаты данного исследования аналогичны полученным в исследовании RECOVERY [30], хотя последнее проводилось гораздо позже. Поэтому возникает закономерный вопрос о наступлении времени использования ГКС в качестве стандартного лечения у пациентов с ТВП [62, 63].

В 2023 г. опубликован систематический обзор и парный метаанализ РКИ, посвященный изучению зависимости «доза–эффект» при применении ГКС [64]. В обзор были включены 18 исследований (в т. ч. 2 самых крупных РКИ – ESCAPE и CAPE COD; $n = 4\,661$). Больные получали преднизолон ($n = 1\,971$), гидрокортизон ($n = 1\,178$), метилпреднизолон ($n = 807$) и дексаметазон ($n = 705$). Средняя доза составляла 70,3 мг в сутки в течение 7 дней, что эквивалентно 10 мг дексаметазона в день. По результатам метаанализа показано, что при приеме ГКС, вероятно, снижается летальность при ТВП (относительный риск (ОР) – 0,62; 95%-ный ДИ – 0,45–0,85; средняя достоверность) с возможным уменьшением этого эффекта при более легком течении заболевания (ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 0,83–1,42; низкая достоверность). По результатам метаанализа 12 РКИ ($n = 2\,133$) продемонстрирована лучшая выживаемость пациентов, получающих дексаметазон 6 мг в сутки или его эквивалент в течение 7 дней (ОР – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,32–0,68). При относительно более высоких дозах дексаметазона, превышающих 11,5 мг в день в течение 7 дней, ОР смерти увеличивался (см. рисунок).

Показано также, что, помимо смертности, при приеме ГКС снижается потребность в инвазивной ИВЛ и интенсивной терапии.

В ноябре 2023 г. опубликованы результаты работы китайских ученых, в которых сравниваются эффективность и безопасность применения гидрокортизона и метилпреднизолона при ТВП, а также рассматривается методика их отмены [65]. В анализ включены 7 исследований с участием пациентов с ТВП ($n = 1\,628$). Госпитальная смертность в группе ГКС была значительно ниже, чем в контрольной группе лиц, не получавших ГКС (7 исследований (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,27–0,89; $p = 0,02$; $I^2 = 58$ %), умеренная достоверность). Продолжительность ИВЛ в группе ГКС была значительно меньше, чем в контрольной группе (высокая достоверность). Существенных различий в частоте желудочно-кишечных кровотечений

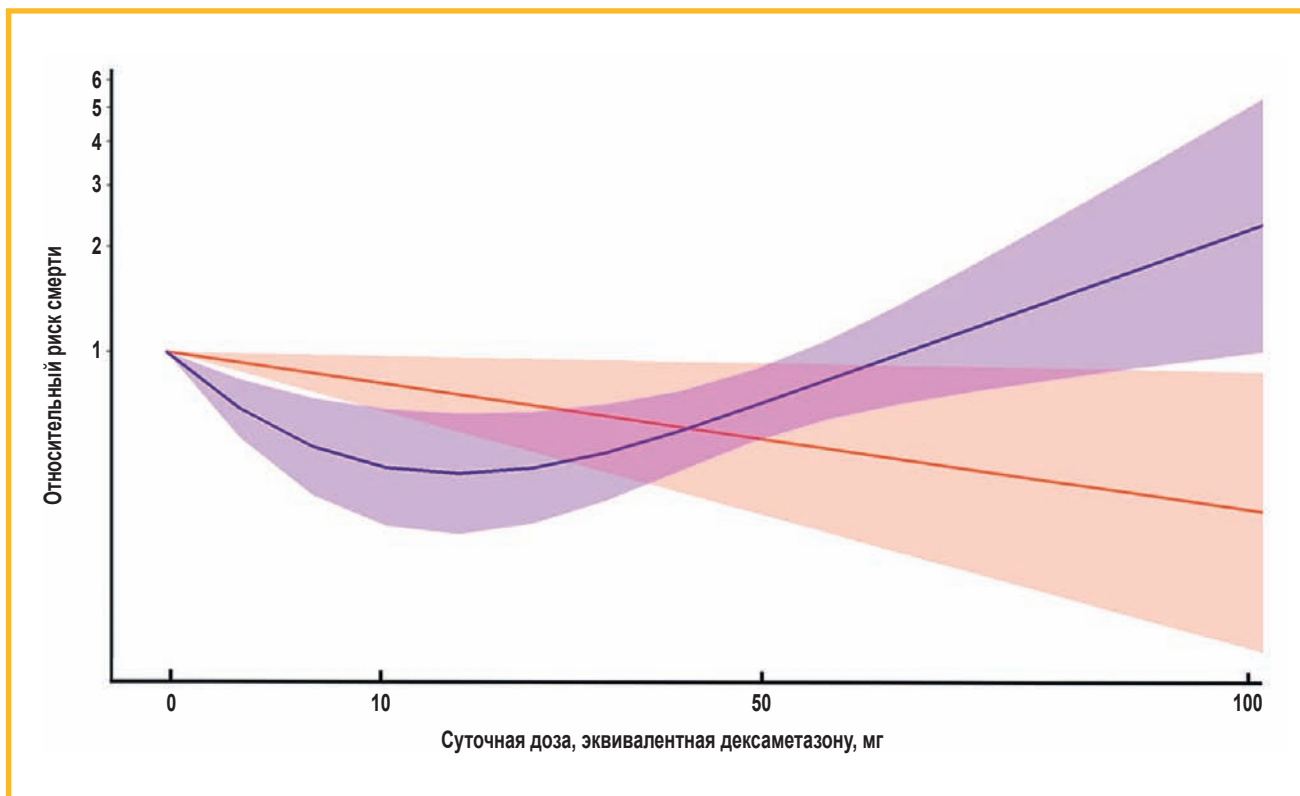


Рисунок. Кривая «доза–эффект» между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов с внебольничной пневмонией (адаптировано из [64])

Примечание: фиолетовый цвет представляет нелинейную зависимость «доза–эффект» (95%-ный доверительный интервал) между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов. Желтый цвет представляет линейную зависимость «доза–эффект» (95%-ный доверительный интервал) между дозой глюкокортикостероидов и смертностью пациентов.

Figure. A “dose – response” curve for the corticosteroid dose and mortality in patients with community-acquired pneumonia (adapted from [64])
Note: Purple color represents non-linear “dose – response” relationship (95% confidence interval) between the corticosteroid dose and patient mortality. Yellow color represents linear “dose – response” relationship (95% confidence interval) between the corticosteroid dose and patient mortality.

или вторичной инфекции между группами получавших ГКС и контролем не выявлено.

По результатам анализа данных смертность была значительно ниже в подгруппе получавших гидрокортизон по сравнению с контрольной группой (6,0 % vs 14,0 %). Однако существенной разницы в смертности между группой пациентов, принимавших метилпреднизолон, и контролем не установлено (10,7 % vs 10,0 %). Выявлена значительная разница в смертности только среди пациентов, получавших ГКС без постепенного снижения дозы, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (5,2 % vs 18,6 %).

По результатам метаанализа сделано заключение, что при использовании ГКС снижается смертность у пациентов с ТВП, при этом эффект может зависеть от типа используемых ГКС и методики их отмены (в приоритете короткие курсы низких доз гидрокортизона с одномоментной отменой препарата). Кроме того, дополнительное лечение ГКС может привести к сокращению продолжительности ИВЛ без увеличения риска желудочно-кишечного кровотечения или вторичной инфекции у пациентов с ТВП.

Экспертами SCCM (2024) в самых последних рекомендациях продемонстрировано, что при приеме КС снижается смертность (умеренная достоверность) и сокращаются сроки госпитализации и продолжительность механической вентиляции (низкая досто-

верность) среди пациентов с ТВП бактериальной этиологии. При этом у пациентов, получивших ГКС более длительным курсом (> 7 дней), отмечены более высокие показатели выживаемости по сравнению с теми, кто получал более короткий курс (≤ 7 дней) ($p = 0,04$ для взаимодействия подгрупп; умеренная достоверность) [48].

Заключение

По результатам исследований показано, что адъювантная терапия низкими дозами ГКС, эквивалентных 6 мг дексаметазона, эффективна и относительно безопасна при лечении ТВП, особенно у пациентов с выраженной системной воспалительной реакцией и потребностью в кислородотерапии и / или респираторной поддержке.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, в настоящее время не следует рутинно применять КС у взрослых пациентов с ВП, за исключением лиц с ВП и рефрактерным СШ. Несомненно, требуется существенный пересмотр данного положения и добавление рекомендаций по применению сГКС при тяжелом течении ВП, в случае развития прямого ОРДС, непосредственно связанного с ВП, а также при наличии сопутствующей хронической обструктивной патологии (ХОБЛ, БА).

Также врачебное сообщество должно исключить использование ГКС у больных гриппом, инвазивным легочным микозом, абсцессом легких и эмпиемой плевры.

Противоречивость некоторых представленных данных диктует необходимость дальнейших исследований с целью определения идеальной когорты пациентов с ВП, которым показано применение сГКС в оптимальных форме, дозировке и режимах введения и отмены.

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 БА – бронхиальная астма
 ВП – внебольничная пневмония
 ГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 ДГЭА – дегидроэпиандростерон
 ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
 КС – кортикостероиды
 НПН – надпочечниковая недостаточность
 ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОПП – острое повреждение почек
 ОР – относительный риск
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 сГКС – системные глюкокортикостероиды
 СШ – септический шок
 ТВП – тяжелая внебольничная пневмония
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ALAT (*Latin American Thoracic Association*) – Латино-американская торакальная ассоциация
 ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество
 CIRCI (*Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*) – кортикостероидная недостаточность, связанная с критическим заболеванием
 COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) – новая коронавирусная инфекция (2019)
 ERS (*The European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество
 ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) – Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
 ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) – Европейское общество интенсивной терапии
 ESIM (*The European Society of Intensive Care Medicine*) – Европейское общество интенсивной терапии
 FiO₂ – вдыхаемая фракция кислорода
 SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) – Общество интенсивной терапии
 PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

Литература

- Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann. Res. Hosp.* 2018; (2): 1. DOI: 10.21037/arh.2017.12.03.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология.* 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И. и др. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. *Медицинский совет.* 2023; 17 (4): 141–153. DOI: 10.21518/ms2023-056..
- Ruiz-Spinelli A., Waterer G., Rello J. Severe community-acquired pneumonia in the post COVID-19 era. *Curr. Opin Crit. Care.* 2023; 29 (5): 400–406. DOI: 10.1097/MCC.000000000001083.
- Battaglini D., Fazzini B., Silva P.L. et al. Challenges in ARDS definition, management, and identification of effective personalized therapies. *Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1381. DOI: 10.3390/jcm12041381.
- Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (8): 718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718.
- Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (1): 146–148. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737.
- Czock D., Keller F., Rasche F.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44 (1): 61–98. DOI: 10.2165/00003088-200544010-00003.
- Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care.* 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
- Yang J.W., Mao B., Tao R.J. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (21): 12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
- Tu G.W., Shi Y., Zheng Y.J. et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 181. DOI: 10.1186/s12967-017-1284-7.
- Волошин Н.И., Пугач В.А., Салухов В.В. и др. Экспериментальное исследование эффективности дексаметазона на модели липополисахарид-индуцированного острого повреждения легких у крыс. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30..
- Venkatesh B., Finfer S., Cohen J. et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- Kamath S., Hammad Altaq H., Abdo T. Management of sepsis and septic shock: what have we learned in the last two decades? *Microorganisms.* 2023; 11 (9): 2231. DOI: 10.3390/microorganisms11092231.
- Lewis S.R., Pritchard M.W., Thomas C.M. et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7 (7): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.cd004477.pub3.
- Lin P., Zhao Y., Li X. et al. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 122. DOI: 10.1186/s13054-021-03546-0.
- Yoshihiro S., Taito S., Yatabe T. The influence of steroid type on outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Intensive Care.* 2023; 11 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-023-00681-4.
- He Q., Wang C., Wang Y. et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 896. DOI: 10.1186/s12879-023-08874-w.
- Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized control trials. *Chest.* 2023; 163 (3): 484–497. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.

20. Tang Q., Chen Q., Li Y., Wang Z. Association between glucocorticoids and mortality in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022: 1191205. DOI: 10.1155/2022/1191205.
21. Chen S., Hu C. Effect of corticosteroids on mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 358. DOI: 10.1186/s13054-023-04645-w.
22. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
23. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
24. Martin-Loeches I., Nagavci B., Torres A. Final approval for corticosteroids in severe CAP? For sure, in septic shock. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 342. DOI: 10.1186/s13054-023-04613-4.
25. Amratia D.A., Viola H., Ioachimescu O.C. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. *J. Investig. Med.* 2022; 70 (8): 1662–1680. DOI: 10.1136/jim-2021-002161.
26. Vornicu O., Perriens E., Blackman S. et al. Mortality reduction in severe community-acquired pneumonia: key findings from a large randomized controlled trial and their clinical implications. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (11): 395. DOI: 10.21037/atm-23-1719.
27. Abdallah M.S., Madi A.F., Rana M.A. The best use of systemic corticosteroids in the intensive care units, review. *J. Steroids Horm. Sci.* 2015; 6 (1): 1000149. DOI: 10.4172/2157-7536.1000149.
28. Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A. et al. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (11): 1216–1227. DOI: 10.1177/0091270003258651.
29. Танин И.Ю., Иванова Л.А., Король И.В. и др. Принципы назначения глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19. *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (2): 103–109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109.
30. RECOVERY Collaborative Group, Horby P. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
31. Rygard S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (7): 1003–1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6.
32. Salton F., Confalonieri P., Meduri G.U. et al. Theory and practice of glucocorticoids in COVID-19: getting to the heart of the matter-A critical review and viewpoints. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (7): 924. DOI: 10.3390/ph16070924.
33. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10 (2):230 231. DOI: 10.1038/138032a.
34. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (9): 525–534. DOI: 10.1038/s41574-019-0228-0.
35. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1937–1949. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba.
36. Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multi-specialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017; 43 (12): 1781–1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
37. Meduri G.U., Chrousos G.P. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. 11: 161. DOI: 10.3389/fendo.2020.00161.
38. Harris L.K., Crannage A.J. Corticosteroids in community-acquired pneumonia: a review of current literature. *J. Pharm. Technol.* 2021; 37 (3): 152–160. DOI: 10.1177/8755122521995587.
39. Mueller C., Blum C.A., Trummel M. et al. Association of adrenal function and disease severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99518. DOI: 10.1371/journal.pone.0099518.
40. Beishuizen A., Thijs L.G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit. Care.* 2002; 6 (5): 434–438. DOI: 10.1186/cc1530.
41. Draghici S., Nguyen T.M., Sonna L.A. et al. COVID-19: Disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics.* 2021; 37 (17): 2691–2698. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab163.
42. Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Салухов В.В., Волошин Н.И. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет.* 2023; (20): 52. DOI: 10.21518/ms2023-340.
43. Young A., Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ.* 2018; 18 (5): 129–134. DOI: 10.1016/j.bjae.2018.01.005.
44. Lansbury L., Rodrigo C., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2 (2): Cd010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.
45. Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313 (7): 677–686. DOI: 10.1001/jama.2015.88.
46. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.
47. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
48. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochweg B. et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2024; 52 (5): e219–233. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172.
49. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
50. Салухов В.В., Волошин Н.И., Шперлинг М.И. Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2022; 41 (2): 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619.
51. Hong S., Jian C., Wang H. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: results from animal and clinical studies. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 348. DOI: 10.1186/s12890-022-02148-y.
52. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (5): 521–537. DOI: 10.1007/s00134-021-06394-2
53. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *J. Intensive Care.* 2022; 10 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6.
54. Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M. et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (12): 2284–2296. DOI: 10.1007/s00134-020-06289-8.
55. Vandewalle J., Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318.
56. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
57. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. et al: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998; 280 (2): 159–165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
58. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007; 131 (4): 954–959. DOI: 10.1378/chest.06.2100.
59. Meduri G.U., Shih M.C., Bridges L. et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-ac-

- quired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1009–1023. DOI: 10.1007/s00134-022-06684-3.
60. Dequin P.F., Meziani F., Quenot J.P. et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
 61. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
 62. Metlay J.P., Waterer G.W. Time to treat severe community-acquired pneumonia with steroids? *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 2001–2002. DOI: 10.1056/NEJMMe2302544.
 63. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
 64. Pitre T., Abdali D., Chaudhuri D. et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: a systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2023; 38 (11): 2593–2606. DOI: 10.1007/s11606-023-08203-6.
 65. Gu X., Yang P., Yu L. et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research Square.* (Version 1). [Preprint. Posted: 2023, Nov. 10]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3576792/v1.
- Поступила: 20.02.24**
Принята к печати: 24.04.24
- ## References
1. Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann. Res. Hosp.* 2018; (2): 1. DOI: 10.21037/arih.2017.12.03.
 2. Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskiy B.Z. et al. [Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116 (in Russian).
 3. Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I. et al. [Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia] *Meditsinskiy sovet.* 2023; (4): 141–153. DOI: 10.21518/ms2023-056 (in Russian).
 4. Ruiz-Spinelli A., Waterer G., Rello J. Severe community-acquired pneumonia in the post COVID-19 era. *Curr. Opin Crit. Care.* 2023; 29 (5): 400–406. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001083.
 5. Battaglini D., Fazzini B., Silva P.L. et al. Challenges in ARDS definition, management, and identification of effective personalized therapies. *Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1381. DOI: 10.3390/jcm12041381.
 6. Buttgerit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (8): 718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718.
 7. Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (1): 146–148. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737.
 8. Czock D., Keller F., Rasche F.M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 2005. 44 (1): 61–98. DOI: 10.2165/00003088-200544010-00003.
 9. Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care.* 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
 10. Yang J.W., Mao B., Tao R.J. Corticosteroids alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation and lung injury via inhibiting NLRP3-inflammasome activation. *J. Cell. Mol. Med.* 2020; 24 (21): 12716–12725. DOI: 10.1111/jcmm.15849.
 11. Tu G.W., Shi Y., Zheng Y.J. et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 181. DOI: 10.1186/s12967-017-1284-7.
 12. Voloshin N.I., Pugach V.A., Salukhov V.V. et al. [The experimental study of dexamethasone effectiveness in a model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2023; 22 (4): 22–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-22-30 (in Russian).
 13. Venkatesh B., Finfer S., Cohen J. et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
 14. Kamath S., Hammad Altaq H., Abdo T. Management of sepsis and septic shock: what have we learned in the last two decades? *Microorganisms.* 2023; 11 (9): 2231. DOI: 10.3390/microorganisms11092231.
 15. Lewis S.R., Pritchard M.W., Thomas C.M. et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7 (7): CD004477. DOI: 10.1002/14651858.cd004477.pub3.
 16. Lin P., Zhao Y., Li X. et al. Decreased mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with corticosteroids: an updated meta-analysis of randomized clinical trials with trial sequential analysis. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 122. DOI: 10.1186/s13054-021-03546-0.
 17. Yoshihiro S., Taito S., Yatabe T. The influence of steroid type on outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Intensive Care.* 2023; 11 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-023-00681-4.
 18. He Q., Wang C., Wang Y. et al. Efficacy and safety of glucocorticoids use in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 896. DOI: 10.1186/s12879-023-08874-w.
 19. Saleem N., Kulkarni A., Snow T.A.C. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized control trials. *Chest.* 2023; 163 (3): 484–497. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2229.
 20. Tang Q., Chen Q., Li Y., Wang Z. Association between glucocorticoids and mortality in patients with severe pneumonia: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022: 1191205. DOI: 10.1155/2022/1191205.
 21. Chen S., Hu C. Effect of corticosteroids on mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 358. DOI: 10.1186/s13054-023-04645-w.
 22. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
 23. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
 24. Martin-Loeches I., Nagavci B., Torres A. Final approval for corticosteroids in severe CAP? For sure, in septic shock. *Crit. Care.* 2023; 27 (1): 342. DOI: 10.1186/s13054-023-04613-4.
 25. Amratia D.A., Viola H., Ioachimescu O.C. Glucocorticoid therapy in respiratory illness: bench to bedside. *J. Investig. Med.* 2022; 70 (8): 1662–1680. DOI: 10.1136/jim-2021-002161.
 26. Vornicu O., Perriens E., Blackman S. et al. Mortality reduction in severe community-acquired pneumonia: key findings from a large randomized controlled trial and their clinical implications. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (11): 395. DOI: 10.21037/atm-23-1719.
 27. Abdallah M.S., Madi A.F., Rana M.A. The best use of systemic corticosteroids in the intensive care units, review. *J. Steroids Horm. Sci.* 2015; 6 (1): 1000149. DOI: 10.4172/2157-7536.1000149.
 28. Mager D.E., Lin S.X., Blum R.A. et al. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43 (11): 1216–1227. DOI: 10.1177/0091270003258651.
 29. Tanin I.Y., Ivanova L.A., Korol I.V. et al. [Principles of glucocorticoid administration in patients with COVID-19]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2022; 15 (2): 103–109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109 (in Russian).
 30. RECOVERY Collaborative Group, Horby P. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
 31. Rygaard S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (7): 1003–1016. DOI: 10.1007/s00134-018-5197-6.
 32. Salton F., Confalonieri P., Meduri G.U. et al. The theory and practice of glucocorticoids in COVID-19: getting to the heart of the matter-A

- critical review and viewpoints. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (7): 924. DOI: 10.3390/ph16070924.
33. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998; 10 (2):230-231. DOI: 10.1038/138032a.
 34. Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (9): 525–534. DOI: 10.1038/s41574-019-0228-0.
 35. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1937–1949. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-31817603ba.
 36. Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a multi-specialty task force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017; 43 (12): 1781–1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
 37. Meduri G.U., Chrousos G.P. General adaptation in critical illness: glucocorticoid receptor-alpha master regulator of homeostatic corrections. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11: 161. DOI: 10.3389/fendo.2020.00161.
 38. Harris L.K., Crannage A.J. Corticosteroids in community-acquired pneumonia: a review of current literature. *J. Pharm. Technol.* 2021; 37 (3): 152–160. DOI: 10.1177/8755122521995587.
 39. Mueller C., Blum C.A., Trummel M. et al. Association of adrenal function and disease severity in community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99518. DOI: 10.1371/journal.pone.0099518.
 40. Beishuizen A., Thijs L.G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? *Crit. Care*. 2002; 6 (5): 434–438. DOI: 10.1186/cc1530.
 41. Draghici S., Nguyen T.M., Sonna L.A. et al. COVID-19: Disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics*. 2021; 37 (17): 2691–2698. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab163.
 42. Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V., Salukhov V.V., Voloshin N.I. [Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; (20): 52–66. DOI: 10.21518/ms2023-340 (in Russian).
 43. Young A., Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ.* 2018; 18 (5): 129–134. DOI: 10.1016/j.bjae.2018.01.005.
 44. Lansbury L., Rodrigo C., Leonardi-Bee J. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 2 (2): Cd010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.
 45. Torres A., Sibila O., Ferrer M. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313 (7): 677–686. DOI: 10.1001/jama.2015.88.
 46. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.
 47. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 48. Chaudhuri D., Nei A.M., Rochweg B. et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2024; 52 (5): e219–233. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172.
 49. Cilloniz C., Ferrer M., Liapikou A. et al. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3): 1702215. DOI: 10.1183/13993003.02215-2017.
 50. Salukhov V.V., Voloshin N.I., Shperling M.I. [Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment]. *Izvestiya Rossiyskoy VoЕННО-meditinskoy akademii*. 2022; 41 (2): 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619 (in Russian).
 51. Hong S., Jian C., Wang H. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: results from animal and clinical studies. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 348. DOI: 10.1186/s12890-022-02148-y.
 52. Chaudhuri D., Sasaki K., Karkar A. et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (5): 521–537. DOI: 10.1007/s00134-021-06394-2
 53. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *J. Intensive Care.* 2022; 10 (1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6.
 54. Meduri G.U., Annane D., Confalonieri M. et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (12): 2284–2296. DOI: 10.1007/s00134-020-06289-8.
 55. Vandewalle J., Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318.
 56. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5.
 57. Meduri G.U., Headley A.S., Golden E. et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280 (2): 159–165. DOI: 10.1001/jama.280.2.159.
 58. Meduri G.U., Golden E., Freire A.X. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007; 131 (4): 954–959. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
 59. Meduri G.U., Shih M.C., Bridges L. et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (8): 1009–1023. DOI: 10.1007/s00134-022-06684-3.
 60. Dequin P.F., Meziani F., Quenot J.P. et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 1931–1941. DOI: 10.1056/NEJMoa2215145.
 61. Wu J.Y., Tsai Y.W., Hsu W.H. et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care*. 2023; 27 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-023-04561-z.
 62. Metlay J.P., Waterer G.W. Time to treat severe community-acquired pneumonia with steroids? *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (21): 2001–2002. DOI: 10.1056/NEJMe2302544.
 63. Bradley J., Khurana S., Cavallazzi R. Adjunctive immunomodulation in severe community-acquired pneumonia. *J. Bras. Pneumol.* 2023; 49 (4): e20230248. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230248.
 64. Pitre T., Abdali D., Chaudhuri D. et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: a systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2023; 38 (11): 2593–2606. DOI: 10.1007/s11606-023-08203-6.
 65. Gu X., Yang P., Yu L. et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Research Square*. (Version 1). [Preprint. Posted: 2023, Nov. 10]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3576792/v1.

Received: February 20, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Рудаков Юрий Викторович — к. м. н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.:

(921) 415-45-97; e-mail: rudakov_yura@mail.ru (SPIN: 5864-3853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>)

Yuri V. Rudakov, Candidate of Medicine, Associate Professor, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution

of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: rudakov_yura@mail.ru (SPIN: 5864-3853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>)

Салухов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: vlasaluk@yandex.ru (SPIN: 4531-6011; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>)

Vladimir V. Salukhov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: vlasaluk@yandex.ru (SPIN: 4531-6011; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>)

Харитонов Михаил Анатольевич — д. м. н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: micjul1@yandex.ru (SPIN: 7678-2278; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>)

Mikhail A. Kharitonov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: micjul1@yandex.ru (SPIN: 7678-2278; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>)

Волошин Никита Игоревич — адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (921) 415-45-97; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com (SPIN: 6061-4342; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>)

Nikita I. Voloshin, Adjunct, 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S.Molchanov, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (921) 415-45-97; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com (SPIN: 6061-4342; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>)

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); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; 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); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Авдеев С.Н., Салухов В.В., Харитонов М.А. — концепция статьи
Рудаков Ю.В., Волошин Н.И. — написание текста
Рудаков Ю.В., Волошин Н.И. — обзор литературы
Волошин Н.И. — перевод на английский язык
Рудаков Ю.В., Харитонов М.А. — редактирование
Авдеев С.Н., Салухов В.В., Харитонов М.А. — утверждение окончательного варианта статьи
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N., Saluhov V.V., Kharitonov M.A. — concept of the article
Rudakov Yu.V., Voloshin N.I. — text development

Voloshin N.I. — translation into English
Rudakov Yu.V., Kharitonov M.A. — editing
Avdeev S.N., Saluhov V.V., Kharitonov M.A. — approval of the final version of the article

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

Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы: инструменты реальной практики и новые перспективы

К.С.Павлова¹ ✉, Д.О.Тимошенко¹, А.А.Осокин², И.А.Кофиади^{1,2}, О.М.Курбачева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2

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 образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В настоящее время наиболее предпочтительным подходом к лечению неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП). Препараты данной группы высокоэффективны и безопасны, однако следует учитывать, что они не универсальны и блокируют различные звенья патогенеза бронхиальной астмы (БА). Также выявлены различия в эффективности в отношении сопутствующих патологий. В связи с этим выбор таргетного препарата должен быть не только персонализированным, но и эндотип- и фенотип-ориентированным. **Целью** данного обзора явился анализ литературных данных о ГИБП, используемых в настоящее время в терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике в целях персонализированного выбора таргетных препаратов, а также перспективных направлениях исследований в данной области. **Заключение.** В настоящее время для фено- и эндотипирования ТБА применяются методы лабораторного и инструментального обследования, благодаря которым выявляется ключевой патогенетический фактор развития заболевания, на основании чего делается выбор биологического препарата. Однако биомаркеры, определяемые в ходе рутинного обследования, не являются абсолютными и имеют исключения. Также в ряде случаев, когда у пациента с ТБА определяется смешанный фенотип заболевания, который соответствует критериям назначения всех имеющихся ГИБП, решение о выборе таргетной терапии основывается на субъективном определении преобладающего механизма развития заболевания. Актуальным направлением будущих исследований остается поиск биомаркеров, прогнозирующих эффект того или иного ГИБП. Комбинированное использование результатов клинического, молекулярно-генетического обследования и оценки эпигенетических маркеров может помочь в решении данной задачи. В данном обзоре представлены актуальные данные о ГИБП, используемых в настоящее время в терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике, описаны перспективные направления исследований определения эпигенетических биомаркеров.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, иммунобиологическая терапия, моноклональные антитела, биомаркеры, эпигенетика, метилирование ДНК.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

© Павлова К.С. и соавт., 2024

Для цитирования: Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Осокин А.А., Кофиади И.А., Курбачева О.М. Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы: инструменты реальной практики и новые перспективы. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 788–800. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-788-800

Personalized approach to the biologicals' selection in patients with severe asthma: real practice tools and new possibilities

Ksenia S. Pavlova¹ ✉, Daria O. Timoshenko¹, Andrey A. Osokin², Ilya A. Kofiadi^{1,2}, Oksana M. Kurbacheva^{1,3}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115522, 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 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

Currently, the most effective approach to treating patients with severe uncontrolled asthma is the use of biologicals. These treatments are highly effective and safe, but not universal. Different biologicals block various parts of asthma pathogenesis. Also, biologicals have different effectiveness in relation to comorbidities. In this regard, the targeted therapy selection should be personalized, endotype- and phenotype-oriented. **The aim** of this review was to analyze the literature data on methods for personalized biologicals' selection in patients with severe asthma that are currently used

in clinical practice, as well as new prospects in this area. **Conclusion.** Laboratory and instrumental examination methods currently used for endo- and phenotyping of severe asthma help in identifying the key pathogenetic factor in the disease development that serves as a basis for selection of the biological. However, biomarkers identified during routine examination are not absolute and are prone to exceptions. Also, the targeted therapy selection is based on a subjective determination of the prevailing pathogenetic mechanism when a patient with severe asthma has a mixed disease phenotype and meets the criteria for prescribing all available biologicals. Therefore, the search for biomarkers that predict the effect of a particular biological remains a relevant direction for future studies. The combined use of clinical, molecular-genetic examination results and evaluation of epigenetic markers can help in solving this problem. This review provides current data on the biologicals used in severe asthma treatment, the phenotyping and endotyping tools used in real practice, and also describes promising areas of the epigenetic biomarkers research.

Key words: severe asthma, T2-inflammation, biologicals, monoclonal antibodies, biomarkers, epigenetics, DNA methylation.

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

Funding. The study had no sponsorship.

© Pavlova K.S. et al., 2024

For citation: Pavlova K.S., Timoshenko D.O., Osokin A.A., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. Personalized approach to the biologicals' selection in patients with severe asthma: real practice tools and new possibilities. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 788–800 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-788-800

Терапия тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является актуальной проблемой респираторной медицины ввиду того, что среди всех пациентов с бронхиальной астмой (БА) именно на ведение пациентов данной группы приходится самая высокая доля затрат ресурсов здравоохранения. ТБА, в свою очередь, представляет собой БА, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая ступеням IV–V согласно классификации Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma – GINA*), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (ступень V) [1].

Известно, что БА представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием различных фенотипов (совокупностей характеристик организма, развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды) и эндотипов (субтипов болезни, определяемых отличительными патобиологическими механизмами) [2]. В настоящее время выделяются как минимум 2 эндотипа БА.

Наиболее распространенным и изученным среди всех пациентов с ТБА является эозинофильный эндотип (часто называемый в литературе как Т2-эндотип, или *type 2 inflammation*), который отличается высокой активностью цитокинов, присущих клеткам 2-го типа (Th2 (Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа) и / или интерлейкин (IL)-С2 (врожденных лимфоидных клеток 2-го типа): IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и утолщением базальной мембраны. Второй эндотип характеризуется низким содержанием эозинофилов и отсутствием изменений в субэпителиальной базальной мембране (не-Т2-ТБА) [3]. В свою очередь, преимущественное доминирование Т2-ответа свойственно для фенотипа ТБА, клинически ассоциированного с аллергией (атопическая БА), для которого характерны ранний дебют заболевания, наличие сопутствующих иммуноглобулин (Ig)-Е-опосредованных аллергических заболеваний (аллергический ринит, конъюнктивит, atopический дерматит (АтД)), сенсибилизации (наличие аллерген-специфических IgE (sIgE)) к респираторным аллергенам и связи обострений БА с воздействием причинно-значимого

аллергена [4, 5]. Также Т2-эндотип составляет основу фенотипа неаллергической эозинофильной БА – БА, ассоциированной с полипозным риносинуситом (ПРС) и непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (НПВП-индуцированная БА, или аспириновая триада), развитие которой предположительно обусловлено генетически детерминированным нарушением метаболизма арахидоновой кислоты с активацией цистеинилового лейкотриенового каскада [6, 7].

У ряда пациентов с Т2-ТБА определяется смешанный фенотип заболевания, характеризующийся наличием как клинически значимой атопии, так и респираторных симптомов, индуцированных НПВП. При этом роль IgE в патогенезе НПВП-индуцированной БА в сочетании с atopической БА не имеет достаточно точной характеристики. При исследовании зависимости синтеза эйкозаноидов (ключевых факторов развития НПВП-индуцированной БА) от содержания IgE в крови пациентов установлено, что содержание в крови специфических к аэроаллергенам IgE в значительной степени ассоциируется со снижением синтеза эйкозаноидов. С другой стороны, уровень общего IgE был слабо ассоциирован с усилением синтеза данных веществ [8]. Это может свидетельствовать о том, что наличие специфических IgE, вероятнее всего, оказывает не прямое влияние на патогенез аспириновой БА, в целом подавляя НПВП-индуцированные респираторные симптомы данного фенотипа, способствуя преобладанию atopического фенотипа БА [8]. Однако для более точной характеристики роли IgE в доминировании того или иного фенотипа Т2-ТБА требуются дальнейшие исследования.

Не-Т2-эндотип БА, в свою очередь, не ассоциирован с наличием сенсибилизации, сопутствующих аллергических заболеваний, непереносимости НПВП и ПРС, его распространенность составляет < 3–5 %. Не-Т2-эндотип БА наблюдается у пациентов с частыми гнойными воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей и преобладанием нейтрофильного воспаления [9].

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении терапевтически резистентной ТБА является применение моноклональных антител (МАТ). Данная стратегия терапии позволяет улучшить конт-

роль над симптомами и снизить число тяжелых обострений, предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями как самой болезни, так и побочным действием других препаратов, главным образом, системных глюкокортикостероидов (сГКС) [1, 2, 10]. Разные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), используемые в лечении ТБА, блокируют определенные звенья воспаления, при этом для достижения наилучших результатов выбор препарата должен быть целенаправленным, фенотип- и эндотип-ориентированным, основанным на понимании роли ключевых патогенетических факторов, отвечающих за развитие воспалительного ответа при БА. В свою очередь, глубокое понимание патогенеза заболевания у конкретного пациента и механизмов действия ГИБП является основой рационального и персонализированного подхода к выбору препарата, обеспечивающего высокую эффективность и безопасность терапии [11].

Особое значение определение фено- и эндотипа при выборе МАТ имеет для группы пациентов со смешанной ТБА. Многие пациенты данной группы соответствуют критериям назначения всех ГИБП, выбор подходящего МАТ в данном случае основывается на субъективном определении преобладающего механизма развития заболевания [12]. При этом перспективным направлением будущих исследований

является оценка относительного вклада атопического и неаллергического путей развития Т2-воспаления у пациентов со смешанной БА с использованием методов молекулярной диагностики.

Целью настоящего обзора явился анализ литературных данных о ГИБП, используемых в настоящее время для терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике в целях персонализированного выбора таргетных препаратов, а также перспективных направлениях исследований в данной области.

Генно-инженерные иммунобиологические препараты, используемые в лечении тяжелой бронхиальной астмы

В настоящее время в терапии ТБА применяются следующие антитела:

- связывающие IgE (анти-IgE – **омализумаб**);
- антагонисты IL-5 (анти-IL-5 – **меполизумаб, реслизумаб**) и его рецептора (анти-IL-5Rα – **бенрализумаб**);
- антитела, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4 / 13Rα – **дупиумаб**);
- антитела-антагонисты тимусного стромального лимфопоэтина (анти-TSLP – **тезепелумаб**) (табл. 1).

Таблица 1
Используемые в настоящее время генно-инженерные иммунобиологические препараты для лечения тяжелой бронхиальной астмы у взрослых и подростков (адаптировано из [13] с дополнениями авторов)

Table 1
Currently used biologicals for the treatment of severe asthma in adults and adolescents (adapted from [13] with additions from the authors)

ГИБП	Омализумаб	Дупиумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб	Тезепелумаб
Мишень	Свободный IgE	IL-4 / 13Rα	IL-5	IL-5	IL-5Rα	TSLP
Способ введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Внутривенно	Подкожно	Подкожно
Режим дозирования	150–600 мг (1–4 инъекции) 1 раз в 2 / 4 нед. В соответствии с массой тела пациента и исходным уровнем общего IgE	300 мг (1 инъекция) 1 раз в 2 нед. (600 мг (2 инъекции) в качестве иницилирующей дозы)	100 мг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.	3 мг / кг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.	30 мг 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 нед.	210 мг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.
Целевой фенотип / эндотип ТБА	Атопическая	Т2-ТБА ± ПРС; ГКС-зависимая ТБА	Эозинофильная ТБА ± ПРС или НПВП-индуцированная БА	Эозинофильная ТБА	Эозинофильная ТБА	Неконтролируемая ТБА, вне зависимости от фенотипа и эндотипа
Возраст применения при ТБА	≥ 6 лет	≥ 6 лет	≥ 6 лет	≥ 18 лет	≥ 12 лет	≥ 12 лет
Другие заболевания, при которых показано назначение ГИБП	ПРС, ХСК	ПРС, АтД, ЭоЭ, узловая почечуха	ЭГПА, ПРС, гиперэозинофильный синдром			
Возможность снижения дозы пероральных ГКС у пациентов с ГКС-зависимой ТБА	Недостаточно данных	Возможно	Возможно	Недостаточно данных	Возможно	Возможно
Опорные исследования при ТБА	INNOVATE [14]	LIBERTY, QUEST, LIBERTY, VENTURE [15, 16]	MENSA [17], MUSCA [18], SIRIUS [19]	M. Castro et al. [20]	SIROCCO [21], CALIMA [22], ZONDA [23]	NAVIGATOR [24], SOURCE [25]

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ХСК – хроническая спонтанная крапивница; АтД – атопический дерматит; ЭоЭ – эозинофильный эзофагит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Омализумаб стал первым лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой ТБА, клинически ассоциированной с аллергией. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные МАТ IgG1-х, которые связываются с Fc-фрагментом IgE и нейтрализуют его. Комплексы омализумаб-IgE не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [26]. Доза и режим введения омализумаба определяются в соответствии с массой тела пациента и исходным уровнем общего IgE в соответствии с инструкцией к препарату. При лечении омализумабом пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов к IgE на поверхности базофилов и дендритных клеток, снижение выброса гистамина (после стимуляции аллергеном *in vitro*) [27], сокращение числа IgE-несущих клеток, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Т-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение количества эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки бронхов [28]. По данным ряда рандомизированных клинических исследований, а также исследований, проведенных в условиях реальной практики, при назначении омализумаба продемонстрировано значимое снижение числа обострений, дозы ингаляционных ГКС (иГКС) и потребности в симптоматической терапии atopической ТБА у взрослых [29, 30] и детей [30, 31]. В результате терапии омализумабом отмечалось улучшение контроля над БА и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу БА [26–31]. В настоящее время омализумаб успешно используется в лечении atopической ТБА, ПРС, а также хронической спонтанной крапивницы.

Меполизумаб стал первым анти-IL-5 биологическим препаратом. За более чем 15-летний период клинических исследований и 5-летний период применения в рутинной клинической практике накоплен колоссальный опыт и продемонстрирована высокая эффективность и безопасность меполизумаба в терапии эозинофильной ТБА [32]. Меполизумаб представляет собой гуманизированное МАТ (IgG1-х), направленное против IL-5 с высоким сродством и специфичностью. Меполизумаб подавляет биоактивность IL-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания IL-5 с α-цепью рецепторного комплекса IL-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала IL-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Эффективность меполизумаба в лечении ТБА подтверждена рядом клинических исследований, по данным которых показано сокращение числа обострений, улучшение легочной функции, качества жизни, а также уменьшение дозы сГКС у пациентов с ГКС-зависимой ТБА [17, 19, 33–36]. В настоящее время меполизумаб разрешен к применению у пациентов с эозинофильной ТБА, ПРС, ЭГПА, гиперэозинофильным синдромом [37–39].

Реслизумаб – гуманизированное МАТ (IgG4-х), высокоафинное к IL-5, непосредственно связывает

циркулирующий и тканевый IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня IL-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме, тем самым нарушая процесс, составляющий основу патофизиологии бронхиального воспаления при БА (Т2-воспаление и ремоделирование дыхательных путей). Безопасность и эффективность реслизумаба в терапии эозинофильной ТБА подтверждены результатами 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, при этом установлено снижение частоты клинических обострений (до 59 %) и тяжелых обострений, при которых требуется применение сГКС (на 57 %), улучшение функции легких, уменьшение выраженности симптомов заболевания, что повлияло на улучшение качества жизни больных в целом [20, 40–42]. Следует отметить, что реслизумаб является единственным ГИБП, используемым в терапии ТБА, вводимым внутривенно.

Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное МАТ (IgG1-х). Бенрализумаб связывается с α-субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5Rα), обладая высоким сродством и специфичностью. Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания с FcγRIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как ILC1 (NK), что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что при терапии эозинофильной ТБА бенрализумабом у пациентов с ГКС-зависимой БА снижается частота обострений БА, улучшается легочная функция, уменьшается доза пероральных ГКС [22, 21, 43, 44]. В настоящее время бенрализумаб разрешен к использованию только для терапии эозинофильной ТБА. Более того, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) не исключена возможность применения бенрализумаба для лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), проводятся клинические исследования [45]. Также продолжают исследования бенрализумаба в лечении гиперэозинофильного синдрома [46].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим МАТ (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы 1-го типа (IL-4Rα / γс) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы 2-го типа (IL-4Rα / IL-13Rα). При блокировании пути передачи сигналов IL-4 / IL-13 дупилумабом у пациентов снижается концентрация многих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижается уровень оксида азота в выдыхаемом

воздухе (FeNO) – маркера воспаления в легких [47]. Показано, что при блокировании путей передачи сигналов IL-4 / IL-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращаются последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в т. ч. гиперплазия бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [48]. По данным исследований эффективности и безопасности дупилумаба с участием пациентов с ГКС-зависимой ТБА показано снижение частоты обострений, улучшение легочной функции, а также высокая вероятность снижения суточной дозы ГКС до уровня < 5 мг. При этом среди предикторов эффективности дупилумаба выделены исходно большие значения FeNO и эозинофилии периферической крови, значения общего IgE и уровень сывороточного периостина [15]. По данным исследований по лечению ТБА установлено, что при применении дупилумаба (анти-IL-4 / 13R α МАТ) у 4–13 % пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении ТБА [16]. Данный факт может быть объяснен тем, что при воздействии дупилумаба блокируется миграция эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксинов, опосредованной IL-4 и IL-13 (что подтверждается снижением уровня эотаксина-3 в сыворотке крови [15]), и молекул адгезии сосудистых клеток-1 [49, 50]. В настоящее время дупилумаб успешно используется в лечении БА, АтД, ПРС, эозинофильного эзофагита и узловатой чесотки [15, 51–54].

Тезепелумаб – человеческое МАТ, IgG2- λ , направленный против тимического стромального лимфопоэтина (*Thymic Stromal Lymphopoietin* – TSLP) и экспрессируемый в линии клеток CS-9 яичника китайского хомячка. Молекула представляет собой гетеродимер, состоящий из двух тяжелых цепей Ig класса 2 и двух легких цепей класса λ , ковалентно связанных при помощи дисульфидных связей. Тезепелумаб связывается с человеческим TSLP и препятствует его взаимодействию с рецептором (TSLPR). Тезепелумаб является единственным ГИБП, назначение которого не зависит от эндотипа ТБА, данный препарат может назначаться пациентам с не-Т2-ТБА. По результатам исследований установлено, что при назначении тезепелумаба значительно снижается среднегодовая частота обострений, улучшаются функция легких, контроль над симптомами БА и связанное с состоянием здоровья качество жизни [24, 25].

Выбор таргетной терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

При определении критериев отбора пациентов с ТБА на иммунобиологическую терапию требуется понимание терминов «тяжелая бронхиальная астма»

и «неконтролируемая бронхиальная астма». Диагноз ТБА устанавливается у тех пациентов, у которых для достижения контроля над БА требуется применение максимально оптимизированной терапии высокими дозами иГКС совместно с длительно действующими β_2 -агонистами и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, и / или длительно действующими антихолинергическими препаратами, и / или сГКС, и / или ГИБП, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят в потере контроля над симптомами БА или БА остается неконтролируемой [1]. Однако пациентами-кандидатами для назначения ГИБП будут те, у кого, несмотря на объем проводимой базисной терапии, отмечается ≥ 2 обострений БА за предшествующие 12 мес., при которых потребовались применение сГКС или увеличение поддерживающей дозы оральных глюкокортикостероидов ≥ 3 дней, и / или ≥ 1 тяжелого обострения, при котором потребовался перевод в реанимационное отделение или искусственная вентиляция легких, а также снижение показателей легочной функции (ОФВ₁ < 80 %_{долж.} после применения адекватных доз бронхолитического средства), и отсутствие контроля над симптомами (оценка по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) > 1,5 или тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) < 20 баллов) [11]. Контроль над БА, в свою очередь, означает контроль над клиническими проявлениями заболевания, уровень которого определяется по частоте дневных и ночных приступов БА, потребности в симптоматической терапии и ограничению активности при БА (табл. 2) [1, 2].

Контроль оценивается в течение 3 мес. после изменения объема противоастматической терапии. Неконтролируемая БА может наблюдаться у пациентов как с легкой, так и тяжелой БА в силу различных причин: неадекватность базисной терапии (недостаточный объем фармакологической нагрузки, неправильное выполнение техники ингаляций, несоблюдение режима лечения), наличие сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента, продолжающееся воздействие триггерных факторов (аллергенов, табачного дыма) и т. п. [3]. При отсутствии контроля над симптомами проводится оценка, а при необходимости – коррекция техники ингаляции, приверженности пациента лечению, определяется значимость влияния сопутствующих заболеваний и терапии на течение БА (табл. 3).

Сохранение отсутствия контроля над БА при исключении иных причин является поводом для последовательного увеличения объема фармакотерапии согласно GINA, вплоть до V ступени. При отсутствии контроля над БА на IV ступени и соответствии пациента диагнозу ТБА принимается решение о выборе ГИБП с учетом фенотипа и эндотипа (см. рисунок).

Для корректного выбора таргетного препарата необходимо проведение комплексного лабораторного и инструментального обследования. Важными лабораторными показателями, рассматриваемыми в качестве

Таблица 2
Оценка контроля над бронхиальной астмой по GINA [1]
Table 2
Assessment of asthma control according to GINA [1]

За последние 4 нед. у пациента отмечены:	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	Нет	1–2 признака	3–4 признака
Любые ночные пробуждения из-за БА			
Потребность в препаратах скорой помощи чаще 2 раз в неделю			
Любые ограничения активности			

Примечание: GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы; БА – бронхиальная астма.

Таблица 3
Чек-лист, используемый при отсутствии контроля над бронхиальной астмой
Table 3
Checklist for uncontrolled asthma

Оценка правильного выполнения техники ингаляции / использования устройства для ингаляции
Оценка соблюдения режима терапии
Обучение технике ингаляции / правильному использованию устройства для ингаляции
Работа над повышением приверженности терапии
Рассмотреть возможность назначения иГКС / формотерола в режиме единого ингалятора
Оценить влияние сопутствующей патологии (в т. ч. терапии, применяемой для ее коррекции), например:
• артериальная гипертензия и / или нарушение сердечного ритма
• ГЭРБ
• ожирение
• заболевания щитовидной железы
• психическое расстройство
• ХОБЛ / апноэ
• патология верхних дыхательных путей

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Биомаркеры эозинофильного воспаления, являются эозинофилия периферической крови и эозинофилия мокроты. Уровень эозинофилов в крови > 150 кл / мкл и эозинофилов в мокроте $> 2\%$ является прогностически благоприятным фактором при назначении препаратов анти-IL-5 / анти-IL-5R α и анти-IL-4R α . При этом наибольшая эффективность ГИБП анти-эозинофильной направленности действия достигается при назначении данных препаратов пациентам с эозинофилией крови > 450 кл / мкл [7]. Также следует учитывать, что дупилумаб (анти-IL-4R α -MAT) блокирует ключевые реакции, способствующие миграции эозинофилов в органы-мишени, а его применение может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови [55]. В связи с этим данный лабораторный показатель должен учитываться при назначении дупилумаба (согласно международным рекомендациям экспертов Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European

Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) по биологической терапии БА исходный уровень эозинофилов в периферической крови должен составлять ≤ 1500 кл / мкл [56]), а также регулярно контролироваться при последующем введении. При исходно высоком уровне эозинофилии периферической крови (> 1500 кл / мкл) рекомендовано дополнительное обследование с привлечением смежных специалистов (инфекциониста, ревматолога, гематолога и др.) с целью исключения паразитарных инвазий, грибковых инфекций (в т. ч. аллергического бронхолегочного аспергиллеза), системного васкулита (эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), гиперэозинофильного синдрома, эозинофильного лейкоза и других состояний, приводящих к гиперэозинофильной реакции крови [57]. С целью оценки эозинофильного воспаления в бронхах возможно исследование уровня FeNO, однако в настоящее время его изучение затруднительно в рутинной практике ввиду неуконформности пульмонологических и алергологических кабинетов необходимым оборудованием [58].

В рамках лабораторного обследования пациентов с атопическим фенотипом ТБА, являющихся кандидатами для назначения анти-IgE-терапии, оценивается уровень общего IgE. Данный показатель, а также масса тела пациента необходимы для расчета дозы препарата. Назначение омализумаба возможно при уровне общего IgE 30–1500 МЕ / мл. Значение общего IgE < 30 МЕ / мл является прогностически неблагоприятным маркером эффективности анти-IgE-терапии. В свою очередь, при уровне IgE ≥ 1500 МЕ / мл, а также при массе тела пациента > 150 кг (IgE > 1000 МЕ / мл, масса тела > 60 кг) расчет дозы препарата не представляется возможным [11].

При сборе анамнеза у пациентов с ТБА важным аспектом является возраст дебюта заболевания. Для пациентов с атопической ТБА, которым может быть назначена анти-IgE-терапия, дебют заболевания характерен в детском возрасте. Для пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА, являющихся кандидатами для назначения анти-IL-5 / анти-IL-5R α терапии, напротив, характерен поздний дебют БА [12]. Также анамнестически оценивается наличие или отсутствие эффекта от сГКС-терапии. При этом для пациентов с Т2-эндотипом ТБА характерен хороший ответ на сГКС. Ответ пациентов с не-Т2-эндотипом ТБА на сГКС может быть недостаточным, пациенты

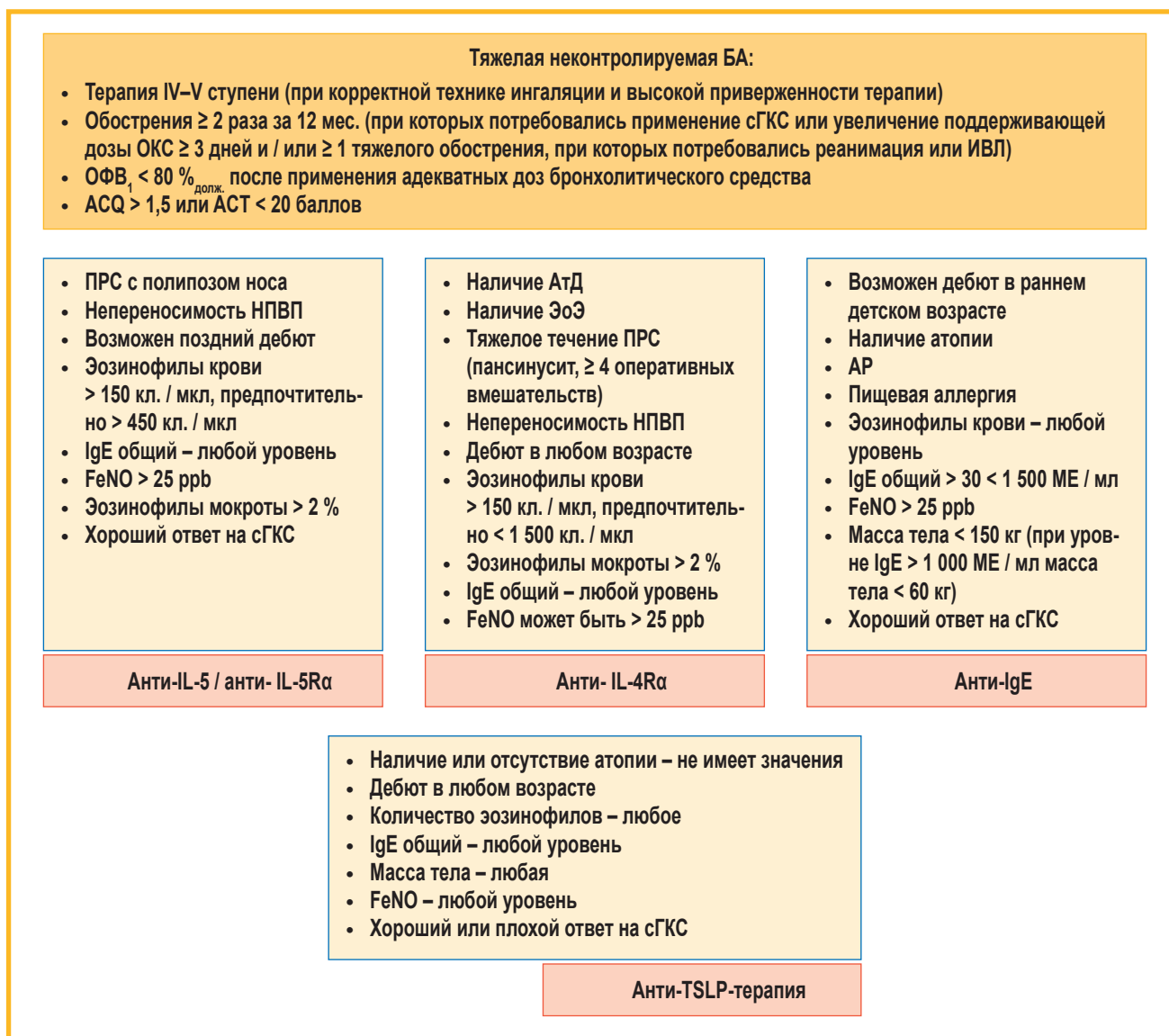


Рисунок. Алгоритм выбора генно-инженерных иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
 Figure. Algorithm for the selection of genetically engineered immunobiological drugs in patients with severe bronchial asthma

Примечание: БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ОКС – оральные глюкокортикостероиды; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ACT (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ПРС – полипозный риносинусит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; FeNO – содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе; АтД – атопический дерматит; ЭоЭ – эозинофильный эзофагит; AP – аллергический ринит; анти-TSLP-терапия – лечение тяжелой бронхиальной астмы с помощью тезепелумаба.

данной группы могут рассматриваться для назначения анти-TSLP-терапии [24]. Более того, наличие и тяжесть течения сопутствующих заболеваний, являющихся показанием к назначению того или иного ГИБП (ПРС, эозинофильный эзофагит, АтД), рассматриваются как биомаркер, помогающий в выборе таргетного препарата [56].

Все полученные клиничко-анамнестические данные, данные лабораторного и инструментального обследований, заключения смежных специалистов оцениваются в совокупности, на этом основании выявляется превалирующий механизм развития заболевания и определяется наиболее подходящий ГИБП (см. рисунок). Следует подчеркнуть, что ни один из описанных признаков не является абсолютным и имеет исключения, в связи с этим актуальным оста-

ется поиск предиктивных биомаркеров с использованием молекулярно-генетических методов.

Новые перспективы в определении ведущего эндотипа у пациентов со смешанным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы на основании эпигенетических признаков

Ряд пациентов со смешанным фенотипом Т2-ТБА, у которых клинически значимы как симптомы респираторной аллергии, так и НПВП-индуцированные симптомы, соответствуют критериям назначения всех имеющихся ГИБП. При этом назначение того или иного препарата на основании субъективной оценки доминирующего механизма развития заболевания не всегда в полной мере соответствует ожидаемому

клиническому эффекту, в т. ч. в отношении сопутствующего ТБА заболевания – ПРС. Генетический анализ в ряде случаев дает дополнительную информацию, но, учитывая клиническую гетерогенность и многофакторность БА, результаты генотипирования имеют ограниченное применение. В то же время появляются новые данные о возможности регуляции ключевых биохимических путей при БА за счет эпигенетических механизмов.

Одним из способов определения преобладающего механизма развития Т2-ТБА может быть анализ эпигенетических признаков в эффекторных клетках, ассоциированных с заболеванием. Они отражают влияние окружающей среды на возникновение и течение заболевания. Под ними понимаются изменения в экспрессии генов и фенотипе клеток, которые не сопровождаются изменением последовательности ДНК, но характеризуются изменением спектра синтезируемых рецепторов и цитокинов. Одним из наиболее изученных механизмов эпигенетических изменений является метилирование ДНК [59]. Во время этого процесса ферменты семейства ДНК-метилтрансфераз переносят метильную группу на 5-й атом цитозина [60]. Метилирование ДНК влияет на транскрипцию генов напрямую, блокируя связывание факторов транскрипции или энхансеров и опосредованно привлекая белки, содержащие домен связывания с метилированным участком, которые, в свою очередь, привлекают эффекторные белки, такие как гистоновые деацетилазы. Таким образом, метилирование переводит хроматин в конденсированное состояние, при котором снижается экспрессия гена [59]. Исследование метилирования проводится методом бисульфитной конверсии ДНК, при этом к выделенной ДНК добавляется бисульфит натрия, под действием которого происходит дезаминирование неметилированных цитозинов до урацила. Метилированные цитозины остаются в неизменном состоянии. После этого проверяется изменение метилирования методом HRM (*High Resolution Melting* – чувствительная к метилированию полимеразная цепная реакция с анализом кривых плавления с высоким разрешением), при котором сравнивается температура плавления исходного ДНК с ДНК, обработанным бисульфитом натрия. При проведении диагностики определяется разница в плавлении ДНК здоровых кандидатов и диагностируемых пациентов [61].

Гены-кандидаты для выявления атопического фенотипа бронхиальной астмы. С целью выявления пациентов с преимущественным доминированием IgE-опосредованных механизмов в патогенезе развития БА смешанного фенотипа могут быть использованы гены, дифференциально метилированные у пациентов с атопическим фенотипом заболевания. Одним из таких кандидатных генов может выступать ген *RXRG*, кодирующий ретиноидный X-рецептор-γ. Известно, что при взаимодействии данного рецептора и его лиганда (витамина А) снижается синтез IgE путем блокировки растворимой формы CD23 и ICAM1 [62]. Показано, что экспрессия данного гена статистически значимо ниже у пациентов с аспириин-толерантной

IgE-опосредованной БА [63]. Вероятно, исследование метилирования данного гена как фактора, регулирующего его экспрессию, может быть использовано в качестве дифференцирующего признака у пациентов со смешанным фенотипом БА, однако требуется проведение дальнейших исследований.

Гены-кандидаты для выявления НПВП-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы. Для выявления пациентов с преобладанием НПВП-индуцированных механизмов развития БА методом HRM должны быть отобраны гены, дифференциально экспрессированные при данном типе БА. Наиболее подходящими на эту роль являются гены, связанные с метаболизмом арахидоновой кислоты, экспрессия которых нарушается при НПВП-индуцированной БА. По данным полногеномных исследований метилирования показано, что ген *ALOX5-AP* является одним из наиболее подходящих кандидатов. Этот ген отвечает за синтез белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). Белок FLAP расположен на ядерной мембране, где он связывает арахидоновую кислоту и обеспечивает ее взаимодействие с 5-липоксигеназой [64], которая катализирует реакцию окисления арахидоновой кислоты до 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HPETE), а затем ее дегидратацию до лейкотриена A4 (LTA4) [65]. Также FLAP участвует в реакции образования лейкотриена C4 (LTC4), катализируемой лейкотриен-C4-синтазой. FLAP тесно связан с этим ферментом, образуя димерные комплексы на ядерной мембране [66]. При НПВП-индуцированной БА нарушено действие циклооксигеназ, метаболизм арахидоновой кислоты протекает в направлении синтеза лейкотриенов через действие 5-липоксигеназы [67]. По данным полногеномных исследований метилирования подтвердился также пониженный уровень метилирования гена *ALOX5-AP* у пациентов с НПВП-индуцированной БА [68]. Другим геном, который можно использовать в анализе, является *LTC4S*. Он отвечает за синтез фермента лейкотриен-C4-синтазой, участвующего в превращении LTA4 в LTC4 [65]. Этот фермент связывает LTA4 и присоединяет к нему глутатион. LTC4 служит предшественником для синтеза лейкотриена D4 и лейкотриена E4 (LTD4, LTE4), которые воздействуют на рецепторы к цистеиниловым лейкотриенам (CysLTR), расположенных на клетках гладкой мышечной ткани в бронхах и клетках периферической крови человека (эозинофилах, тучных клетках), приводя к бронхоконстрикции и привлечению клеток-эффекторов в органы-мишени [69]. Снижение метилирования и, как следствие, повышение экспрессии данного гена отмечено у пациентов НПВП-индуцированной БА, в связи с этим данный эпигенетический признак может рассматриваться как предиктивный биомаркер [68].

Заключение

С появлением таргетной терапии открылись новые возможности в лечении пациентов с ТБА. Используемые в настоящее время МАТ высокоэффективны и безопасны при соблюдении принципа назначения

«правильного препарата правильному пациенту». Понимание механизмов патогенеза заболевания для каждого пациента является основой рационального и персонализированного подхода к выбору препарата. У широкой популяции пациентов со смешанным фенотипом ТБА, когда имеются все критерии для назначения любого из имеющихся МАТ, актуальным становится вопрос возможности выбора препарата, основанный на определении превалирующего механизма развития заболевания с использованием методов молекулярной диагностики. Комбинированное использование результатов клинического, молекулярно-генетического анализа и оценка профиля метилирования генов, ассоциированных с развитием того или иного фенотипа ТБА, является перспективным направлением, облегчающим выбор наиболее эффективной терапевтической стратегии.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: January 10, 2024].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Дата обращения: 10.01.24].
- Хайтов М.Р., Шиловский И.П. Антицитокиновая терапия аллергических заболеваний: молекулярно-иммунологические механизмы и клинические основы. М.: Медиа Сфера; 2021.
- Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Investigation*. 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/jci84144.
- Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19.
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Potaczek D.P., Trąd G., Sanak M. et al. Local and systemic production of pro-inflammatory eicosanoids is inversely related to sensitization to aeroallergens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Personalized Med.* 2022; 12 (3): 447. DOI: 10.3390/jpm12030447.
- Nair P., Prabhavalkar K.S. Neutrophilic asthma and potentially related target therapies. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21 (4): 374–388. DOI: 10.2174/1389450120666191011162526.
- Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хайтов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. *Молекулярная биология*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/S0026898416060197.
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
- Rogers L., Jesenak M., Bjermer L. et al. Biologics in severe asthma: a pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023; 218: 107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
- Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
- Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
- Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of Mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
- Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of Tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
- Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2689–2695. DOI: 10.1056/NEJMct055184.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ RI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
- Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
- Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on Omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1249–1251. DOI: 10.1056/NEJMe1408614.
- Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
- Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective

- of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7.
35. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of Mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
 36. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
 37. Han J.K., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
 38. Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E. et al. Efficacy and safety of Mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1397–1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
 39. Wechsler M.E., Akuthota P., Jaune D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
 40. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
 41. Corren J., Weinstein S., Janka L. Phase 3 study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
 42. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
 43. Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J. Asthma.* 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
 44. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
 45. Cottu A., Groh M., Desaintjean C. et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (12): 1580–1586. DOI: 10.1136/ard-2023-224624.
 46. Kuang F.L., Legrand F., Makiya M. et al. Benralizumab for PDG-FRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (14): 1336–1346. DOI: 10.1056/NEJMoa1812185.
 47. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021; (16): 186–196. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196.
 48. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408.
 49. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
 50. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.
 51. Koskeridis F., Evangelou E., Ntzani E.E. et al. Treatment with Dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J. Cutaneous Med. Surgery.* 2022; 26 (6): 613–621. DOI: 10.1177/12034754221130969.
 52. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (25): 2317–2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
 53. Yosipovitch G., Mollanazar N., Ständer S. et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1180–1190. DOI: 10.1038/s41591-023-02320-9.
 54. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 55. Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., Del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2022; 32 (3): 165–180. DOI: 10.18176/jiaci.0823.
 56. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 57. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy.* 2023; 78 (1): 47–59. DOI: 10.1111/all.15544.
 58. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
 59. Alizadeh Z., Mortaz E., Adcock I., Moin M. Role of epigenetics in the pathogenesis of asthma. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 16 (2): 82–91. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/975/718>
 60. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38 (1): 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.
 61. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online.* 2019; 21: 19. DOI: 10.1186/s12575-019-0107-z.
 62. Tiwari D., Gupta P. Nuclear receptors in asthma: empowering classical molecules against a contemporary ailment. *Front. Immunol.* 2021; 11: 594433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594433.
 63. Wiecefinska J., Kacprzak D., Pospiech K. et al. The whole-genome expression analysis of peripheral blood mononuclear cells from aspirin sensitive asthmatics versus aspirin tolerant patients and healthy donors after in vitro aspirin challenge. *Respir. Res.* 2015; 16: 147. DOI: 10.1186/s12931-015-0305-4.
 64. Christmas P., Weber B.M., McKee M. et al. Membrane localization and topology of leukotriene C4 synthase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (32): 28902–28908. DOI: 10.1074/jbc.M203074200.
 65. Rådmark O., Samuelsson B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J. Lipid Res.* 2009; (50, Suppl.): S40–45. DOI: 10.1194/jlr.R800062-JLR200.
 66. Mandal A.K., Jones P.B., Bair A.M. et al. The nuclear membrane organization of leukotriene synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (51): 20434–20439. DOI: 10.1073/pnas.0808211106.
 67. Dominas C., Gadkaree S., Maxfield A.Z. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngol.* 2020; 5 (3): 360–367. DOI: 10.1002/lio2.387.
 68. Dahlin A., Weiss S.T. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36 (4): 765–789. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
 69. Kanaoka Y., Boyce J.A. Cysteinyll leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (4): 288–295. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.4.288.

Поступила: 07.05.24
Принята к печати: 29.05.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: January 10, 2024].
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Guidelines. Bronchial asthma]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Accessed: January 10, 2024] (in Russian).
3. Khaitov R.M., Shilovskiy I.P. [Anti-cytokine therapy of allergic diseases: molecular immunological mechanisms and clinical foundations]. Moscow: Media Sfera; 2021 (in Russian).

4. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Investigation*. 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/jci84144.
5. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
6. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P. et al. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19 (in Russian).
7. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Potaczek D.P., Trąd G., Sanak M. et al. Local and systemic production of pro-inflammatory eicosanoids is inversely related to sensitization to aeroallergens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Personalized Med.* 2022; 12 (3): 447. DOI: 10.3390/jpm12030447.
9. Nair P., Prabhavalkar K.S. Neutrophilic asthma and potentially related target therapies. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21 (4): 374–388. DOI: 10.2174/1389450120666191011162526.
10. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. [Anti-cytokine therapy of allergic asthma]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/S0026898416060197 (in Russian).
11. Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
12. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
13. Rogers L., Jesenak M., Bjermer L. et al. Biologics in severe asthma: a pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023; 218: 107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
14. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
15. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
16. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
18. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of Mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
19. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
20. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
21. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
22. FitzGerald J.M., Bleeker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
23. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
25. Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of Tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
26. Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2689–2695. DOI: 10.1056/NEJMct055184.
27. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ RI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
28. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
29. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
30. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
31. Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on Omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
32. Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1249–1251. DOI: 10.1056/NEJMe1408614.
33. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7.
35. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of Mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
36. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
37. Han J.K., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
38. Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E. et al. Efficacy and safety of Mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1397–1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
39. Wechsler M.E., Akuthota P., Jaune D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
40. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
41. Corren J., Weinstein S., Janka L. Phase 3 study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
42. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.

43. Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J. Asthma*. 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
44. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
45. Cottu A., Groh M., Desaintjean C. et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (12): 1580–1586. DOI: 10.1136/ard-2023-224624.
46. Kuang F.L., Legrand F., Makiya M. et al. Benralizumab for PDG-FRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (14): 1336–1346. DOI: 10.1056/NEJMoa1812185.
47. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. [Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases]. *Meditinskii sovet*. 2021; (16): 186–196. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196 (in Russian).
48. Dyneva M.E., Aminova G.E., Kurbacheva O., Ilina N.I. [Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408 (in Russian).
49. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
50. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.
51. Koskeridis F., Evangelou E., Ntzani E.E. et al. Treatment with Dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J. Cutaneous Med. Surgery*. 2022; 26 (6): 613–621. DOI: 10.1177/12034754221130969.
52. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (25): 2317–2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
53. Yosipovitch G., Mollanazar N., Ständer S. et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1180–1190. DOI: 10.1038/s41591-023-02320-9.
54. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
55. Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., Del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2022; 32 (3): 165–180. DOI: 10.18176/jiaci.0823.
56. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
57. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023; 78 (1): 47–59. DOI: 10.1111/all.15544.
58. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
59. Alizadeh Z., Mortaz E., Adcock I., Moin M. Role of epigenetics in the pathogenesis of asthma. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 16 (2): 82–91. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/975/718>
60. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (1): 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.
61. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online*. 2019; 21: 19. DOI: 10.1186/s12575-019-0107-z.
62. Tiwari D., Gupta P. Nuclear receptors in asthma: empowering classical molecules against a contemporary ailment. *Front. Immunol.* 2021; 11: 594433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594433.
63. Wiecefinska J., Kacprzak D., Pospiech K. et al. The whole-genome expression analysis of peripheral blood mononuclear cells from aspirin sensitive asthmatics versus aspirin tolerant patients and healthy donors after in vitro aspirin challenge. *Respir. Res.* 2015; 16: 147. DOI: 10.1186/s12931-015-0305-4.
64. Christmas P., Weber B.M., McKee M. et al. Membrane localization and topology of leukotriene C4 synthase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (32): 28902–28908. DOI: 10.1074/jbc.M203074200.
65. Rådmark O., Samuelsson B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J. Lipid Res.* 2009; (50, Suppl.): S40–45. DOI: 10.1194/jlr.R800062-JLR200.
66. Mandal A.K., Jones P.B., Bair A.M. et al. The nuclear membrane organization of leukotriene synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (51): 20434–20439. DOI: 10.1073/pnas.0808211106.
67. Dominas C., Gadkaree S., Maxfield A.Z. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngol.* 2020; 5 (3): 360–367. DOI: 10.1002/liot.2.387.
68. Dahlin A., Weiss S.T. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36 (4): 765–789. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
69. Kanaoka Y., Boyce J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (4): 288–295. DOI: 10.4168/aair.2014.6.4.288.

Received: May 07, 2024

Accepted for publication: May 29, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Павлова Ксения Сергеевна – к. м. н., врач-аллерголог, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (SPIN: 7593-0838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Ksenia S. Pavlova, Candidate of Medicine, Allergist, Leading Researcher, Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (SPIN: 7593-0838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Тимошенко Дарья Олеговна – м. н. с. отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (SPIN: 2714-0906; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Daria O. Timoshenko, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (SPIN: 2714-0906; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Осокин Андрей Александрович – студент медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (966) 129-74-28; e-mail: unicum289@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2092-515X>)

Andrey A. Osokin, Student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (966) 129-74-28; e-mail: unicum289@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2092-515X>)

Кюфали Илья Андреевич – д. б. н., профессор Российской академии наук, заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kofiadi@mail.ru (SPIN: 5730-0925; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>)

Луа А. Kofiadi, Doctor of Biology, Professor of the Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Molecular Immunogenetics, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kofiadi@mail.ru (SPIN: 5730-0925; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>)

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 Allergology 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>)

Участие авторов

Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Осокин А.А. – поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к рукописи к публикации

Кofiadi И.А., Курбачева О.М. – анализ литературных данных, редактирование рукописи

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

Authors Contribution

Pavlova K.S., Timoshenko D.O., Osokin A.A. – search and analysis of the literature, writing the text and its preparation for publication

Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. – analysis of the literature and editing the article

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. Both authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.



Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016–2021 гг.

Е.В.Быстрицкая , Т.Н.Биличенко, В.М.Мишарин

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

Резюме

В связи с высокой распространенностью болезней органов дыхания (БОД) мониторинг общей заболеваемости (ОЗ) и показателей смертности (ПС) населения Российской Федерации (РФ) от БОД имеет большое значение для здравоохранения. **Целью** исследования явилось изучение заболеваемости, инвалидности и ПС населения от БОД в 2016–2021 гг. по федеральным округам (ФО) России. **Материалы и методы.** Использовались данные статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики. **Результаты.** В 2019–2021 гг. отмечено увеличение на 12,0 % ОЗ населения БОД (с 40 694,7 до 45 560,7 на 100 тыс.; $p < 0,001$) при увеличении ОЗ пневмониями в 3 раза. Повышение ОЗ БОД отмечено у населения всех ФО, максимальное – в Северо-Западном ФО (в 2021 г. – 55 680,9 случая на 100 тыс.). ПС населения от БОД в 2019–2021 гг. увеличился на 95,8 % (с 40,3 до 78,7 случая смерти на 100 тыс.). В 2021 г. доля пневмоний в структуре ПС составила 65,3 %, госпитальная летальность по причине БОД увеличилась. Доля лиц с первичной инвалидностью в связи с БОД снизилась в 2021 г. Заболеваемость COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) населения России регистрируется с 2020 г. (2020 г. – 3 391,1; 2021 г. – 8 085,7 случая на 100 тыс.). ПС населения от COVID-19 в 2020 г. достигал 98,8, в 2021 г. – 319,1 случая на 100 тыс. **Заключение.** В период 2019–2021 гг. на фоне эпидемии COVID-19 отмечался рост ОЗ БОД населения РФ преимущественно за счет пневмоний. ПС от БОД и пневмоний увеличился максимально в 2021 г., при этом потребовалось значительно увеличить объем медицинской помощи населению в короткие сроки.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, COVID-19, заболеваемость, инвалидность, смертность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки. Анализ данных проведен в рамках государственного задания.

© Быстрицкая Е.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., Мишарин В.М. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016–2021 гг. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 801–809. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-801-809

Analysis of the incidence, disability and mortality rates of the Russian population due to respiratory diseases and COVID-19 in the period 2016 – 2021

Elena V. Bystritskaya , Tatiana N. Bilichenko, Viktor M. Misharin

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

Abstract

High incidence of respiratory diseases (RD) makes monitoring of the associated morbidity and mortality in the Russian population important for the public health. **The aim** was to study the incidence, disability and mortality rates associated with RD in 2016 – 2021 by federal districts of Russian Federation. **Methods.** Statistical data from the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and Federal State Statistics Service was used. **Results.** There was an increase in the RD morbidity by 12.0% from 2019 to 2021 (from 40,694.7 to 45,560.7 per 100 thousand population, $p < 0.001$), and a 3-fold increase in the incidence of pneumonia. The RD incidence increased in all federal districts, with the maximum in the Northwestern Federal District (2021 – 55,680.9 per 100 thousand population). An increase in the RD-associated mortality rates (MR) by 95.8% was recorded from 2019 to 2021: from 40.3 to 78.7 deaths per 100,000 population. In 2021, the proportion of pneumonia in the structure of MR was 65.3%, and the hospital mortality due to RD increased. The proportion of people with primary disability due to RD decreased in 2021. The COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) incidence rate has been registered since 2020 (2020 – 3,391.1, 2021 – 8,085.7 cases per 100 thousand population). The MR associated with COVID-19 reached 98.8 per 100,000 population in 2020 and 319.1 per 100,000 population in 2021. **Conclusion.** In the period 2019 – 2021, there were an increase in the RD incidence in the Russian population, mostly due to pneumonia. The RD incidence and pneumonia incidence reached the maximum in 2021, which required expansion of the healthcare capacities at short notice.

Key words: respiratory diseases, COVID-19, incidence, disability, mortality.

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

Funding. The study had no sponsorship. The research was carried out within the framework of a state assignment.

© Bystritskaya E.V. et al., E.V., 2024

For citation: Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N., Misharin V.M. Analysis of the incidence, disability and mortality rates of the Russian population due to respiratory diseases and COVID-19 in the period 2016 – 2021. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 801–809 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-801-809

Среди основных болезней, вызывающих временную и стойкую утрату трудоспособности и смертность населения, болезни органов дыхания (БОД) в Российской Федерации (РФ) стабильно сохраняют лидирующие позиции, оставаясь важной социально-экономической проблемой здравоохранения. Климатические и экологические условия проживания населения разных регионов РФ существенно различаются. Значительная часть населения РФ проживает на территориях холодной климатической зоны с низкой плотностью заселения, где доступность неотложной и плановой медицинской, в частности, пульмонологической помощи недостаточна. Контроль над заболеваемостью гриппом и другими респираторными инфекциями организованного детского населения осуществляется при помощи вакцинапрофилактики, однако охват вакцинацией взрослого населения остается недостаточным [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики показано, что распространенность курения среди населения РФ составляла в 2021 г. среди мужчин 38,3 %, среди женщин — 9,2 %, при этом риск заболеваемости БОД и респираторными инфекциями повышается [2, 3].

В 2020 г. в связи с отсутствием эффективных профилактических мер причиной высокой заболеваемости, госпитальной летальности (ГЛ)¹ и смертности населения от COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) явилась эпидемическая циркуляция новой коронавирусной инфекции (НКИ) [4], при этом требуется уточнить влияние этой респираторной инфекции на заболеваемость и смертность населения по причине наиболее распространенных БОД на разных территориях РФ.

Целью исследования являлось изучение показателей заболеваемости, инвалидности и смертности

по причине БОД и COVID-19 населения разных территорий РФ в 2016–2021 гг.

Материалы и методы

На основании данных официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) проведен анализ динамики показателей первичной² (ПЗ) и общей³ (ОЗ) заболеваемости, а также показателей смертности⁴ (ПС) населения РФ в целом и по федеральным округам по причине БОД (класс X J00–J99 согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, 1989), включая COVID-19 (код U 07.1, U 07.2), за 2016–2021 гг.^{5–10}

Показатели анализировались по федеральным округам (ФО) РФ:

- Центральный (ЦФО);
- Северо-Западный (СЗФО);
- Южный (ЮФО);
- Северо-Кавказский (СКФО);
- Приволжский (ПФО);
- Уральский (УФО);
- Сибирский (СФО);
- Дальневосточный (ДФО).

Для анализа использованы данные статистического наблюдения Федеральной службы государственной статистики по форме № 12 (Приложение 1)^{11, 12}, деятельность стационара — по форме № 14 (Приложение 2)^{11, 12}, сведения о работе медицинской организации — по форме № 30 (Приложение 2, 3)^{13, 14}. Информация о медицинских кадрах получена из сборников Минздрава России¹⁵. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *Statis-*

¹ Госпитальная летальность — отношение числа умерших от определенного заболевания к общему числу выбывших (выписанных и умерших) из стационара больных в течение 1 года (%).

² Первичная заболеваемость — медико-статистический показатель, определяющий число заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на какой-то конкретной территории.

³ Общая заболеваемость — медико-статистический показатель, определяющий число заболеваний, зарегистрированных за календарный год, среди населения, проживающего на какой-то конкретной территории.

⁴ Показатель смертности — отношение числа умерших к общей численности населения за год (основывается на данных органов ЗАГС).

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Заболеваемость всего населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни в 2016, 2019, 2021 году: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2018, 2020, 2022. Ч. I.

⁶ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Заболеваемость всего населения России в 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 году: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2017, 2018, 2019, 2020, 2022. Ч. II.

⁷ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2016, 2017, 2018, 2019, 2021 год: Статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2021; 2017, 2018, 2019, 2020, 2022.

⁸ Федеральная служба государственной статистики. Инвалидность. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

⁹ Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. М.; 2019. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf

¹⁰ Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. М.; 2022. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf

¹¹ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 18.12.20 № 812. Форма № 12. Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74990070/?ysclid=m3eev4038s812840270>

¹² Приказ Федеральной службы государственной статистики от 20.12.21 № 932. Форма № 12. Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403164470/?ysclid=m3eevjvqm9163048691>

¹³ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 30.12.20 № 863. Форма № 30. Приложение 2. Сведения о медицинской организации. Доступно на: <https://base.garant.ru/400176640/?ysclid=m3ee3vkfbq568364412>

¹⁴ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 20.12.21 № 932. Форма № 30. Приложение 3. Сведения о медицинской организации. Доступно на: https://base.garant.ru/403264470/3e22e51c74db8e0b182fad67b502e640/#block_3000

¹⁵ Котова Е. Г., Кобякова О. С., Стародубов В. И. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Часть I. Медицинские кадры: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2020, 2022.

tica 10. При сравнении показателей рассчитывался *t*-критерий Стьюдента (*p*), различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В 2016–2021 гг. в РФ, начиная с 2020 г., наблюдался рост показателей ПЗ и ОЗ БОД. В 2016 г. ПЗ БОД населения составляла 35 161,2, в 2019 г. – 35 616,2 ($p < 0,001$), в 2020 г. – 37 056,8 ($p < 0,001$), в 2021 г. – 40 624,9 случая на 100 тыс. населения ($p < 0,001$) из 59 381 887 зарегистрированных больных.

В 2021 г. ПЗ населения БОД выше среднероссийского уровня регистрировалась в СЗФО (49 744 случая на 100 тыс.), УФО (46 756,1), ПФО (44 786,8), СФО (41 831,9) и ДВФО (40 846,8), а ниже среднероссийского уровня – в СКФО (29 039,0), ЮФО (33 534,5) и ЦФО (37 594,2). В 2021 г. самые высокие среди субъектов РФ показатели ПЗ населения БОД зафиксированы в Ненецком автономном округе СЗФО (65 189,6), Чукотском автономном округе ДВФО (63 589,6), Владимирской области ЦФО (59 023,3), Орловской области ЦФО (59 010,5 случая на 100 тыс.). Самые низкие показатели ПЗ БОД установлены в Чеченской Республике СКФО (16 528,7), Республике Ингушетия СКФО (20 131,4), Кабардино-Балкарской Республике (21 714,9 случая на 100 тыс.).

Интенсивный рост показателей ОЗ населения БОД в РФ также наблюдался в 2020 и 2021 гг. (рис. 1).

Если в 2016–2019 гг. отмечен умеренный рост ОЗ БОД (2016 г. – 40 055,2; 2019 г. – 40 694,7 случая), то в 2021 г. данный показатель увеличился по сравнению с 2019 г. на 12,0 % (45 560,7 случая на 100 тыс.; $p < 0,001$), что в абсолютных значениях составило 66 596 584 случая.

Показатель ОЗ БОД населения в 2021 г. превышал ОЗ болезнями системы кровообращения (24 792,3 случая), костно-мышечной системы (12 087,0 случая), мочеполовой системы (10 591,0 случая), органов пищеварения (10 332,9 случая) на 100 тыс. (рис. 2). В структуре ОЗ БОД в 2021 г. лидировали острый ларингит и трахеит (2 215,2), пневмонии (1 366,6) на 100 тыс. В 2021 г. показатель заболеваемости населения пневмониями (J12–J16, J18) увеличился в 2,95 раза по сравнению с 2016 г. (462,5 случая на 100 тыс.; $p < 0,001$) и в 2,6 раза – по сравнению с 2019 г. (524,4 случая на 100 тыс.; $p < 0,001$).

В 2021 г. среди хронических БОД, установленных у населения РФ, наиболее распространенными, но без тенденции к росту по сравнению с 2019 г. стали бронхиальная астма (1 073,1), хронический (ХБ) и неуточненный бронхит и эмфизема легких (1 055,3), другая хроническая обструктивная болезнь легких (529,3 случая) на 100 тыс. населения.

Показатели ОЗ другими интерстициальными легочными болезнями, а также гнойными и некротическими состояниями нижних дыхательных путей, другими болезнями плевры увеличились: в 2021 г. – 39,5, в 2019 г. – 26,4 случая на 100 тыс. населения ($p < 0,001$).

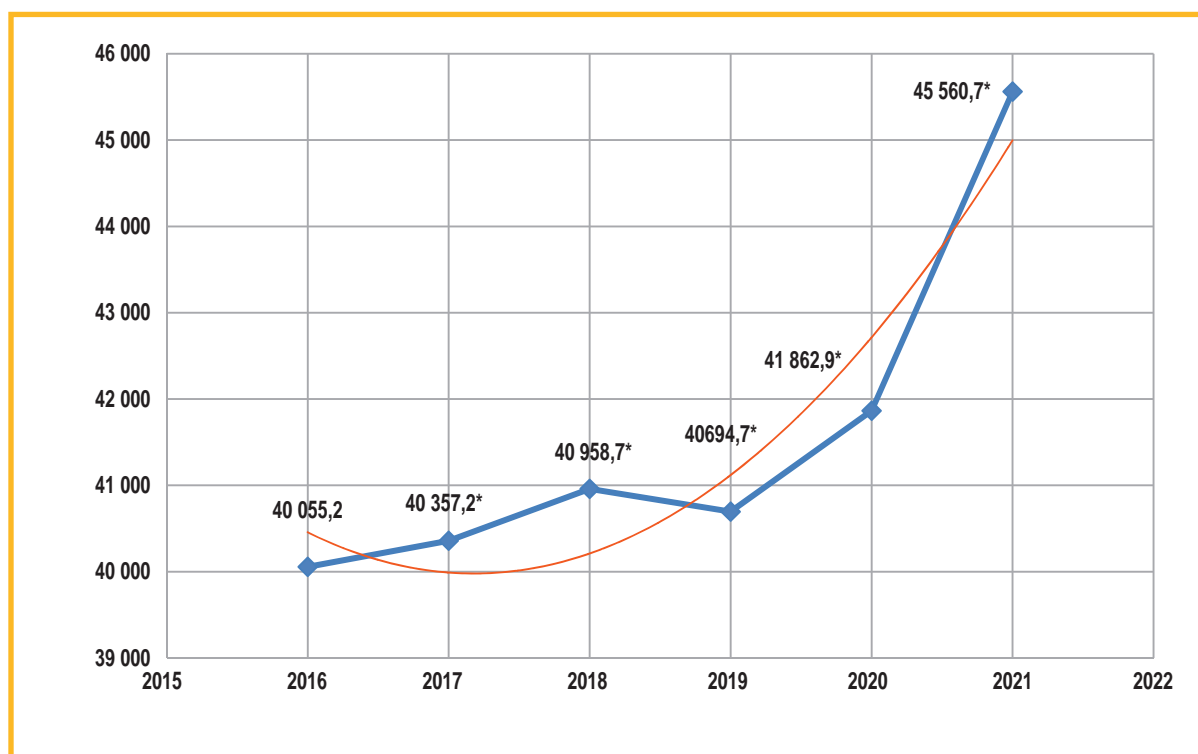


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости болезнями органов дыхания в 2016–2021 гг. на 100 тыс. (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации). Полиномиальная линия тренда

Примечание: ОЗ – общая заболеваемость; БОД – болезни органов дыхания; * – отличие от показателя 2016 г. ($p < 0,05$).

Figure 1. The overall incidence of respiratory diseases in 2016 – 2021 per 100,000 population (according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation); polynomial trend line

Note: *, difference from the 2016 rates; $p < 0.05$.

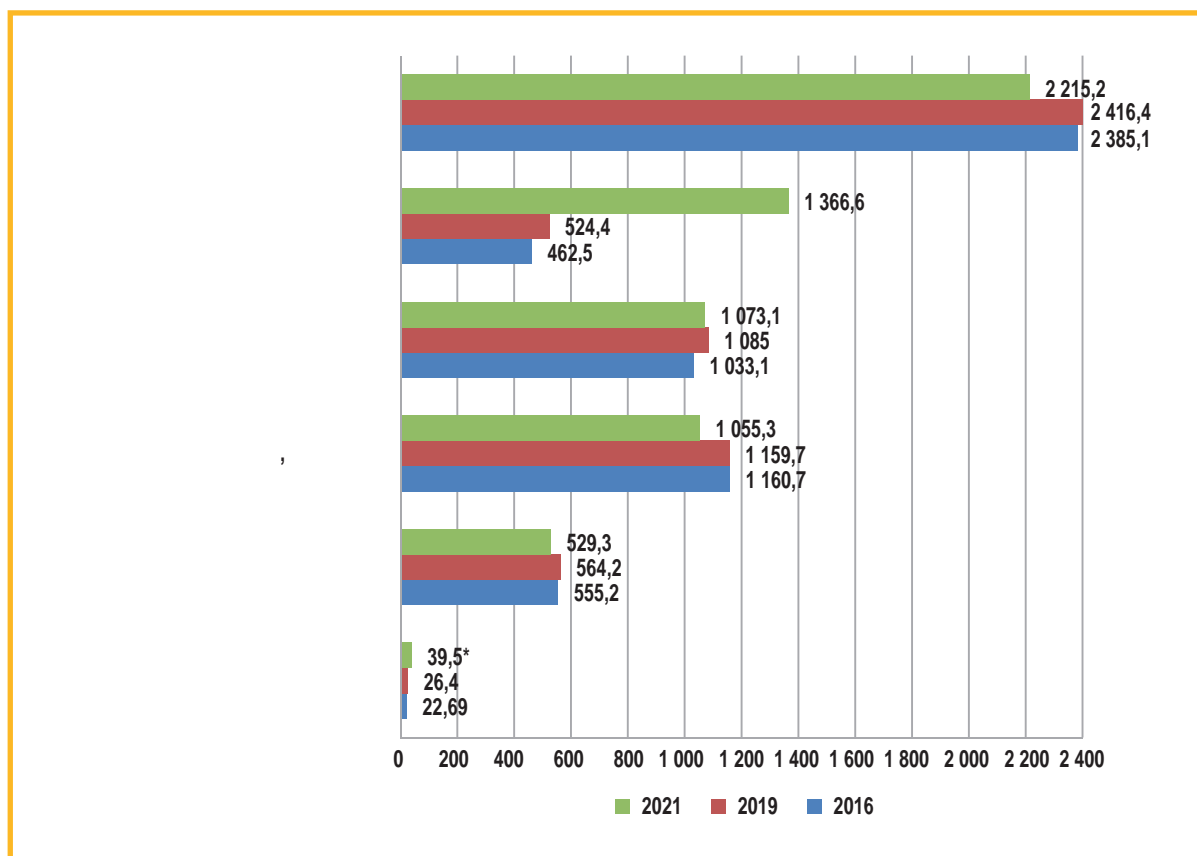


Рис. 2. Структура общей заболеваемости болезнями органов дыхания в 2016, 2019, 2021 гг. на 100 тыс. (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – отличие от показателя 2016 г. ($p < 0,05$).

Figure 2. Breakdown of the overall incidence of respiratory diseases in 2016, 2019, 2021 per 100 thousand of the total population (according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation)

Note: *, difference from the 2016 rates; $p < 0.05$.

В 2021 г. показатели ОЗ БОД по сравнению со среднероссийским уровнем в 2019 г. возросли во всех регионах РФ (рис. 3): в СЗФО – 55 680,9, УФО – 51 497,4, ПФО – 49 837,3), СФО – 48 059,9 случая на 100 тыс. населения. Ниже среднего оказались показатели ОЗ БОД по РФ в СКФО – 33 292,3; ЮФО – 37 185,5; ДВФО – 44 988,8; ЦФО – 42 282,2 случая на 100 тыс. населения.

В 2021 г. самые высокие показатели ОЗ БОД среди субъектов РФ отмечались у населения Ненецкого автономного округа СЗФО (68 330,0), Чукотского автономного округа (67 133,1), Орловской области ЦФО (63 035,6), Алтайского края СФО (64 924,9), Владимирской области (62 978,7), Республики Саха (Якутия) (62 861,4 случая) на 100 тыс.

Самый низкий показатель ОЗ БОД регистрировался в СКФО – в Чеченской (21 600,4) и Кабардино-Балкарской (24 874,5) Республиках, Республике Ингушетия (28 692,5 случая) на 100 тыс. населения.

В связи с распространением НКИ SARS-CoV-2 в 2020 г. ПЗ COVID-19 составила 3 391,1 на 100 тыс. населения (4 966 644 случая) с ростом заболеваемости в 2021 г. в 2,4 раза – 8 085,7 на 100 тыс. населения (11 818 983 случая). В 2021 г. самые высокие показатели ПЗ COVID-19 отмечены в СЗФО (10 625,6), УФО (9 684,2), ЦФО (8 969,4 случая) на 100 тыс. населения,

а ниже среднероссийского уровня – в СКФО (3 975,9), ЮФО (6 386,3), ДВФО (7 295,3), ПФО (7 635,8), СФО (7 913,3 случая) на 100 тыс. населения.

Среди субъектов РФ самый высокий показатель ПЗ COVID-19 в 2021 г. зарегистрирован в Санкт-Петербурге СЗФО (13 814,5 на 100 тыс.), вырос в 2,4 раза по сравнению с 2020 г. (5 856,8 на 100 тыс.). В Москве (ЦФО) в 2021 г. показатель ПЗ COVID-19 был выше среднероссийского уровня, но ниже, чем в Санкт-Петербурге – 8 976,0 на 100 тыс. населения (1 135 919 случаев). В 2021 г. самые низкие показатели ПЗ отмечены в Чеченской Республике (СКФО) – 1 170,1 на 100 тыс.

Согласно статистическим данным (2019), на диспансерное наблюдение (ДН) в РФ взяты 3 912 372 пациента с БОД в возрасте 18 лет и старше, 726 799 – сняты с учета. В условиях изменившейся эпидемиологической ситуации в 2020 г. на диспансерное наблюдение взяты 5 369 838 пациентов, численность снятых с учета увеличилась почти в 1,8 раза (до 1 274 335). В 2021 г. на диспансерное наблюдение взяты 5 562 587 пациентов с БОД, 1 438 970 – сняты с учета.

За период 2016–2021 гг. численность пациентов в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами по причине БОД, снизилась с 1,1 на 10 000 населения в 2016 и 2017 гг. до 1,0 – в 2018 и 2019 гг. и 0,7

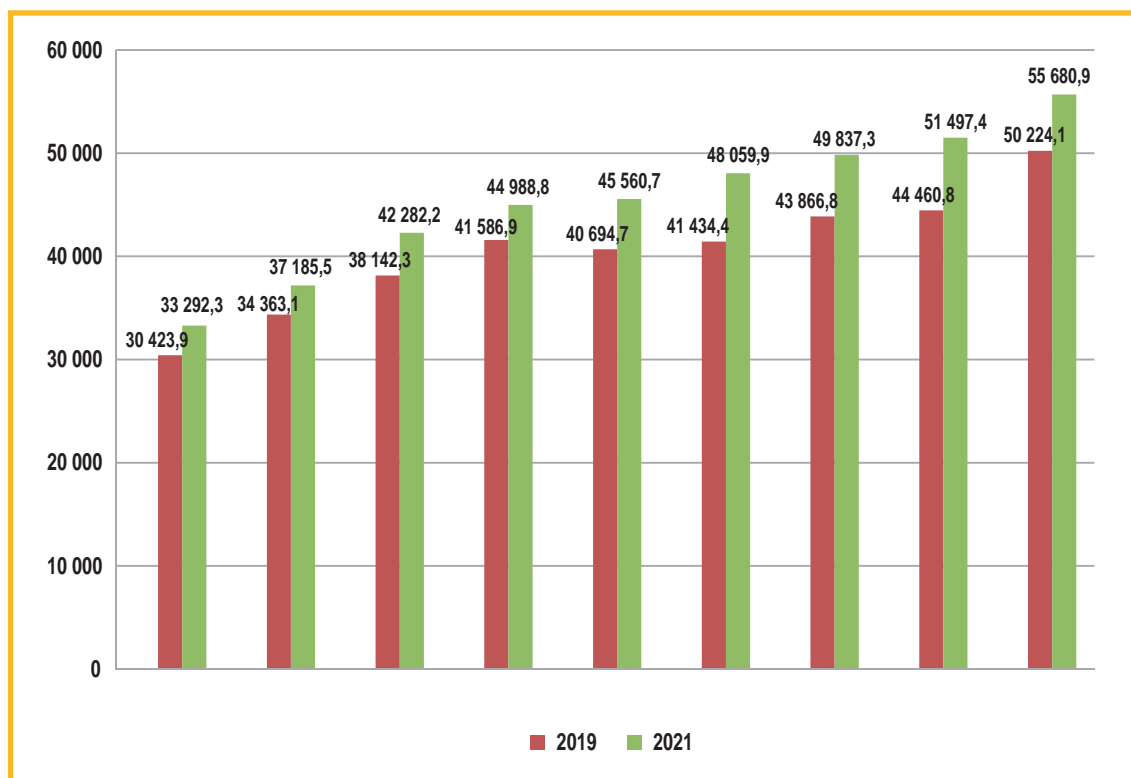


Рис. 3. Общая заболеваемость болезнями органов дыхания на 100 тыс. населения по федеральным округам Российской Федерации в 2019 и 2021 гг. (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Figure 3. General incidence of respiratory diseases per 100 thousand for the entire population in the federal districts of the Russian Federation in 2019 and 2021 (according to the Ministry of Healthcare of the Russian Federation)

Таблица 1
Распределение численности лиц, впервые признанных инвалидами, в возрасте 18 лет и старше по причине болезней органов дыхания (по данным Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики)

Table 1
Distribution of the number of persons recognized as disabled for the first time, aged 18 years and older due to respiratory diseases (according to data of The Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service)

Признаны инвалидами	Годы					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Всего	666 000	662 000	641 000	636 000	559 000	536 000
Из них в связи с БОД	14	13	12	11	9	8
Всего (на 10 тыс.)	56,8	56,5	54,9	54,6	48,2	46,4
Из них в связи с БОД	1,1	1,1	1,0	1,0	0,7	0,7

Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

на 10 тыс. (8 000 пациентов) в 2020 и 2021 гг. (табл. 1). Доля БОД среди всех лиц, впервые признанных инвалидами, в 2016 г. составила 2,1 % (14 000), в 2019 г. – 1,87 % (11 000), в 2021 г. – 1,5 % (8 000 пациентов).

Специализированная медицинская помощь пациентам с тяжелым течением БОД осуществлялась в условиях стационара. По данным Федеральной службы государственной статистики в 2019 г. среди взрослых (18 лет и старше) с диагнозом БОД из стационара выбыли (выписаны и умерли) 1 541 339 пациентов, из них в стационаре умерли 24 816. ГЛ составила 1,6 % (табл. 2). В 2021 г. по сравнению с 2019 и 2020 гг. число госпитализированных пациентов

Таблица 2
Исходы лечения у госпитализированных в стационар пациентов в возрасте от 18 лет и старше с болезнями органов дыхания

Table 2
The hospital treatment outcomes for the patients with respiratory diseases aged 18 years and older

Год	Выписаны, всего	Умерли, всего	ГЛ, %
2019	1 541 339	24 816	1,6
2020	1 348 122	65 997	4,9
2021	1 008 875	64 909	6,4

Примечание: ГЛ – госпитальная летальность.

старше 18 лет с БОД уменьшилось, однако показатель ГЛ по причине БОД увеличился (в 2020 г. – 4,9 %, в 2021 г. – 6,4 %).

В структуре ПС населения в 2021 г. доля болезней системы кровообращения (640,3 на 100 тыс.) составила 38,3 %; COVID-19 (319,1) – 19,1 %; новообразований (194,1) – 11,6 %; внешних причин (95,1) – 5,7 %; БОД (78,7) – 4,7 %; болезней органов пищеварения (74,5) – 4,5 %.

Если в 2016–2019 гг. отмечалась тенденция к постепенному снижению ПС населения от БОД (с 48,0 – в 2016 г. до 40,3 – в 2019 г.), то в 2020 г. данный показатель увеличился до 69,5 ($p < 0,001$); в 2021 г. – до 78,7 ($p < 0,001$) случаев смерти на 100 тыс. (рис. 4). В 2020 г. по сравнению с 2019 г. прирост ПС населения от БОД составил 72,5 %; в 2021 г. – 95,8 %.

В 2021 г. более высокие ПС от БОД по сравнению со среднероссийским уровнем регистрировались в ДВФО (111,0), ПФО (102,7), СФО (93,1), ЮФО (88,4) на 100 тыс. (табл. 3), более низкие – в УФО (49,1), СЗФО (55,8), ЦФО (64,5), СКФО (65,9) на 100 тыс.

Среди субъектов РФ наиболее высокие ПС от БОД в 2021 г. зафиксированы в Брянской области ЦФО (261,7), Кировской области ПФО (256,3), Республике Марий Эл (231,8), Республике Башкортостан (222,1) на 100 тыс., самые низкие – в Москве ЦФО (21,7), Санкт-Петербурге СЗФО (23,9), Ямало-Ненецком автономном округе УФО (24,2) на 100 тыс.

ПС населения от БОД в 2021 г. увеличились с возрастом и составили следующие значения (на 100 тыс. населения соответствующего возраста):

- по ФО РФ:
 - 0–17 лет – 2,2;
 - трудоспособное население – 27,2;
 - старше трудоспособного возраста – 254,7;
- самые высокие – в ДВФО:
 - 0–17 лет – 4,5;
 - трудоспособное население – 41,3;
 - старше трудоспособного возраста – 407,4;
- самые высокие в 2021 г. – в Республике Башкортостан ПФО:
 - 0–17 лет – 5,6;
 - трудоспособное население – 56,0;
 - старше трудоспособного возраста – 800,1.

В 2020 г. ПС от БОД среди мужчин составил 86,9 на 100 тыс. мужского населения (58 968), в 2021 г. – увеличился до 94,7 (64 155) (+9,2 % к 2020 г.), среди женского – 47,9 (37 571); в 2021 г. данный показатель среди женского населения понизился – 64,7 (50 572) на 100 тыс. (+ 35,1 % к 2020 г.).

За период 2019–2021 гг. ПС населения от пневмонии (J12–J16, J18) увеличился в 3,1 раза: 2019 г. – 16,3 на 100 тыс. (40,4 % в структуре ПС от БОД), в 2021 г. – 51,3 ($p < 0,001$) на 100 тыс. (65,3 % в структуре ПС от БОД). ПС населения от пневмонии выше среднероссийского уровня в 2021 г. регистрировался в ДВФО (81,9), СФО (63,9), ПФО (66,5), ЮФО (66,7) на 100 тыс., ниже среднероссийского уровня – в УФО (21,7), ЦФО (37,9), СКФО (38,6), СЗФО (41,8) на 100 тыс.

В структуре ПС по причине БОД в 2021 г. ПС от хронических болезней нижних дыхательных путей (J40–J47) составил – 27,2 % (21,4) на 100 тыс.

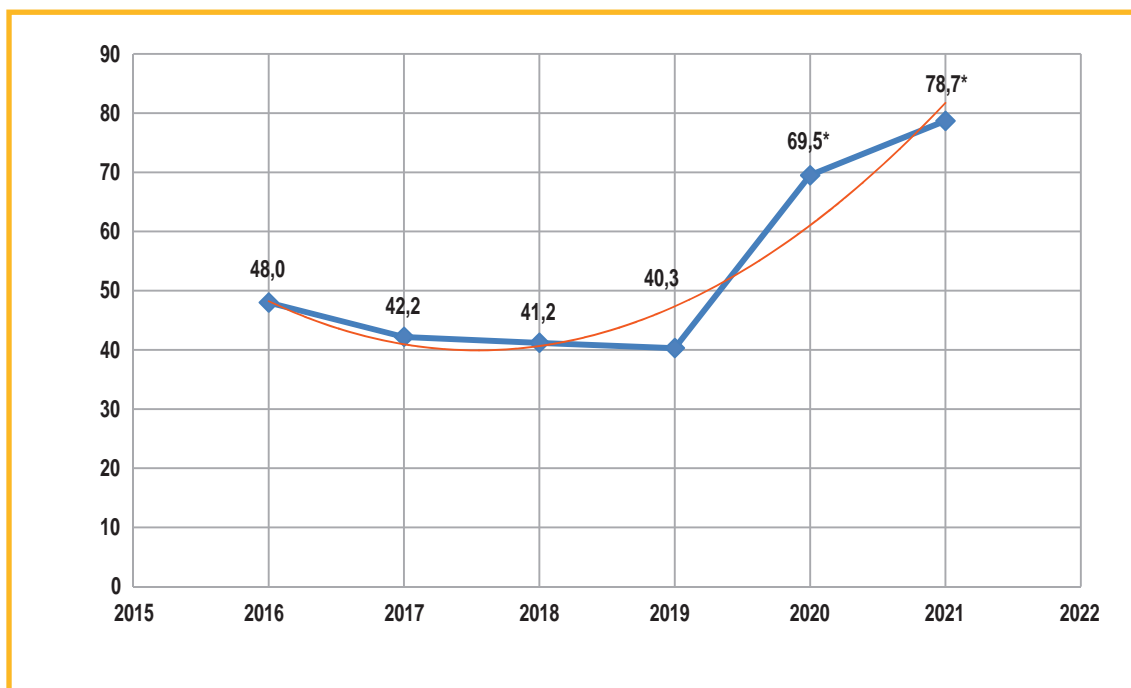


Рис. 4. Динамика показателей смертности от болезней органов дыхания в 2016–2021 гг. в России на 100 тыс. населения. Полиномиальная линия тренда

Примечание: * – достоверность отличия показателей; $p < 0,001$.

Figure 4. The mortality associated with respiratory diseases in 2016 – 2021 in Russia per 100 thousands of the total population; polynomial trend line

Note: *, significance of the differences; $p < 0.001$.

Таблица 3
Показатели смертности населения от болезней органов дыхания по федеральным округам
Российской Федерации в 2016–2021 гг.

Table 3
Mortality rates associated with respiratory diseases for the entire population in the federal districts
of the Russian Federation in 2016 – 2021

Федеральный округ	ПС населения от БОД					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	48,0	42,2	41,6	40,3	65,9	78,7
Центральный	50,5	42,1	41,3	37,7	55,5	64,5
Северо-Западный	46,5	42,0	37,8	36,3	45,5	55,8
Южный	36,6	32,0	33,6	35,7	59,1	88,4
Северо-Кавказский	32,5	30,7	27,7	28,0	72,9	65,9
Приволжский	49,3	44,0	44,7	43,7	84,1	102,7
Уральский	44,7	39,8	34,8	30,2	52,2	49,1
Сибирский	59,7	55,6	55,4	54,7	81,9	93,1
Дальневосточный	52,7	44,0	53,2	57,0	78,8	111,0

Примечание: ПС – показатели смертности; БОД – болезни органов дыхания.

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличился до 19,1 % вклад в структуру общей смертности населения от COVID-19. В 2020 г. ПС по причине COVID-19 в РФ составил 98,8 случая на 100 тыс. (144 691), в 2021 г. – 319,1 случая (465 525), т. е. увеличился в 3,2 раза. Прирост ПС населения по причине COVID-19 в 2021 г. по сравнению с 2020 г. отмечен во всех ФО РФ.

В 2021 г. ПС населения по причине COVID-19 выше среднероссийского уровня регистрировался в СЗФО (370,5), ЦФО (367,7), УФО (355,1 случая смерти) на 100 тыс., ниже – в СКФО (156,1), ДВФО (228,0), СФО (294,0), ПФО (312,2), ЮФО (314,9 случая) на 100 тыс.

Наиболее высокие ПС населения от COVID-19 отмечались в Оренбургской области ПФО – 472,6; Курской области ЦФО – 465,7; Орловской области ЦФО – 460,9; Воронежской области ЦФО – 460,4; Омской области СФО – 448,1 на 100 тыс.

Самые низкие ПС населения от COVID-19 зарегистрированы в Кировской области ПФО – 65,2; Чукотском автономном округе ДВФО – 76,3; Республике Тыва СФО – 99,6; Чеченской Республике СКФО – 103,2; Сахалинской области ДВФО – 106,4 на 100 тыс.

В 2021 г. отмечается рост ПС по причине COVID-19 как среди мужчин, так и среди женщин всех возрастных групп. Самые высокие ПС от COVID-19 отмечены у населения 85 лет и старше: в 2020 г. – 867,1, в 2021 г. – 3 052,93 случая смерти на 100 тыс. В 2021 г. по сравнению с 2020 г. ПС по причине COVID-19 среди мужчин увеличился в 2,7 раза (с 107,3 до 286,1 случая на 100 тыс. соответственно), а среди женщин – в 3,8 раза (с 91,4 до 347,8 случая соответственно).

В 2021 г. ПС по причине COVID-19 выше среднероссийского уровня отмечен среди мужского населения СЗФО (344,0), ЦФО (328,0), УФО (320,0), ЮФО (287,9), ниже среднероссийского уровня – в СКФО (146,4), ДВФО (203,5), СФО (263,0), ПФО (273,5 слу-

чая на 100 тыс.). Среди субъектов РФ самый высокий ПС по причине COVID-19 у мужчин установлен в Воронежской области ЦФО (404,0), самый низкий – в Республике Тыва СФО (90,0 случаев на 100 тыс.).

Среди женщин ПС по причине COVID-19 выше среднего уровня по РФ регистрировался в УФО (385,8), СЗФО (393,2), ЦФО (401,6), ниже среднероссийского – в СКФО (164,9), ДВФО (251,1), СФО (321,1), ПФО (345,0 на 100 тыс.). Максимальный ПС по причине COVID-19 среди женщин отмечен в Воронежской области ЦФО (404,0), Орловской области ЦФО (505,0), самый низкий – в Чукотском автономном округе (53,1 случая на 100 тыс.).

Обеспеченность населения профильными специалистами в условиях сложной эпидемиологической ситуации с возросшей нагрузкой на медицинский персонал позволяет предоставить населению доступную медицинскую помощь. Основным объемом медицинской помощи пациентам с БОД оказывался терапевтами, педиатрами и врачами общей практики. Численность врачей общей практики в 2019 г. составляла 11 358 (0,77 на 10 тыс.), терапевтов – 59 390 (5,10 на 10 тыс.), педиатров – 49 470 (16,37 на 10 тыс.). В 2021 г. численность врачей общей практики снизилась на 13,4 % – 9 839 (0,67 на 10 тыс.), а терапевтов, напротив, увеличилась на 4,6 % – 62 124 (5,37 на 10 тыс.); численность педиатров снизилась на 0,5 % – 49 220 (16,2 на 10 тыс.).

Лечение пациентов с COVID-19 осуществлялось врачами-инфекционистами. В 2019 г. зарегистрировано 6 125 врачей-инфекционистов, обеспеченность этими специалистами составила 0,42 на 10 тыс.; в 2021 г. – 7 159, т. е. на 16,9 % больше (0,49 на 10 тыс.).

Обеспеченность врачами-пульмонологами населения РФ в 2019 г. составляла 0,13 на 10 тыс. (общая численность – 1 902), в 2021 г. этот показатель не изменился (0,13 на 10 тыс.), однако общая численность снизилась на 2,0 % (1 864). Показатели ниже этого

уровня в 2019 г. регистрировались в ЦФО (0,12), СКФО (0,12), ПФО (0,12), ЮФО (0,10), в 2021 г. – также в ЦФО (0,12), СКФО (0,10), ПФО (0,12), ЮФО (0,11).

Таким образом, в 2020 и 2021 гг., несмотря на увеличение числа пациентов с БОД, отмечена низкая доступность специализированной пульмонологической помощи на указанных территориях.

Обсуждение

Особенностью 2020–2021 гг. являлось глобальное распространение потенциально тяжелой острой респираторной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, при этом резко увеличилась нагрузка на службу здравоохранения.

Вакцинопрофилактика COVID-19 с целью снижения заболеваемости этой инфекцией стала доступной в РФ только в 2021 г., надежные эффективные противовирусные препараты в период 2020–2021 гг. отсутствовали, что привело к быстрому распространению и появлению тяжелых форм заболевания, включая двустороннюю вирусную пневмонию. Увеличение показателя ОЗ БОД, в т. ч. пневмонией, имел прямую зависимость с заболеваемостью взрослого населения COVID-19. В 2021 г. показатель ОЗ БОД населения был самым высоким за весь период наблюдения и вырос по сравнению с 2019 г. на 12,0 %, превышая ОЗ болезнями системы кровообращения, костно-мышечной системы, мочеполовой системы и органов пищеварения.

В соответствии с данными статистической формы № 12 заболеваемость БОД (J00–J98) детей 0–14 лет в 2019 г. составила 31 640 560 случаев, в 2021 г. – 31 058 654 (–581 906 случаев; –1,8 %), детей 15–17 лет – 3 326 142 и 3 611 805 (285 663; +8,6 %) случаев соответственно, взрослых 18 лет и старше – 24 765 229 и 31 926 125 (7 160 896; +28,9 %) случаев соответственно.

В 2019 г. у детей 0–14 лет зарегистрировано 261 316 случаев пневмоний (J12–J16, J18), включая пневмонии пневмококковой этиологии (ПЭ) (J13) – 6 278 (2,4 %) случаев, у детей 15–17 лет – 30 473 случая пневмоний, 417 (1,4 %) – ПЭ; у взрослых (18 лет и старше) – 477 902 случая пневмоний, 11 031 (2,3 %) – ПЭ.

В 2021 г. у детей 0–14 лет установлено 163 298 случаев пневмонии (–98 018 случаев; –37,5 % к 2019 г.), включая 1 671 случай ПЭ (1,0 % всех пневмоний), у детей 15–17 лет – 16 489 пневмоний всего (–13 984 случаев; –45,9 % к 2019 г.) и 217 – ПЭ (1,3 % всех пневмоний); у взрослых (18 лет и старше) – 1 817 749 случаев пневмонии (+1 339 847; +280,4 % к 2019 г.) и 13 162 случая ПЭ (0,7 % всех пневмоний).

Частота такого тяжелого заболевания, как пневмония, среди взрослого населения увеличилась в 2,8 раза, а абсолютное число случаев пневмонии ПЭ – с 11 031 до 13 162 (+2 131 случай; 19,3 %).

Таким образом, при увеличении показателей ОЗ БОД увеличилась нагрузка на службу здравоохране-

ния в целом и потребовались значительные дополнительные организационные меры и финансовые ресурсы.

Повышенный риск осложнений и летального исхода при COVID-19 и пневмонии отмечен у пациентов с хроническими заболеваниями и лиц пожилого возраста с нарушениями в системе иммунитета [5].

В связи со сложностью трактовки случаев смерти населения в период эпидемии COVID-19 Федеральной службой государственной статистики выделены 4 группы причин смерти лиц с диагностированным COVID-19:

- COVID-19 как основная причина смерти (в январе 2022 г. зафиксировано 28 429 случаев);
- COVID-19 предполагается как основная причина смерти, но необходимо провести дополнительные медицинские исследования (в январе 2022 г. – 3 646 случаев);
- COVID-19 являлся сопутствующим заболеванием, повлиял на развитие иных болезней и способствовал появлению осложнений, ускоривших смерть пациента (в январе 2022 г. – 614 случаев);
- COVID-19 являлся сопутствующим заболеванием, но никаким образом не повлиял на наступление смерти (2 863 случая) [6].

Благодаря созданию и применению отечественной вакцины для профилактики НКИ в 2021 г. значительно улучшилась эпидемическая ситуация, понизились показатели ГЛ и смертности населения от COVID-19. При повышении качества первичной и специализированной медицинской помощи населению за счет четкой организации противоэпидемических и лечебных мероприятий, активного диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов с острыми и хроническими БОД улучшился прогноз, а в 2022 г. показатели заболеваемости и смертности населения от COVID-19 и БОД снизились. Согласно таблицам Федеральной службы государственной статистики, смертность от НКИ в 2022 г. снизилась на 70,1 %, от БОД – на 29,0 % (tass.ru/obschestvo/18101677).

Заключение

Особенностью периода 2020–2021 гг. явилась пандемия, вызванная НКИ SARS-CoV-2, что отразилось на показателях заболеваемости и смертности населения от БОД.

ОЗ БОД населения увеличилась в 2020–2021 гг. на 12,0 %, преимущественно за счет заболеваемости взрослого населения. Самые высокие показатели ОЗ зарегистрированы в СЗФО, СФО, ПФО, УФО.

В период 2020–2021 гг. отмечено увеличение заболеваемости пневмониями в 2,6 раза по сравнению с 2019 г. и увеличение доли пневмонии до 65 % в структуре ПС от БОД в 2021 г.

ПС от БОД в 2020–2021 гг. увеличился в 1,95 раза по сравнению с 2019 г., а ГЛ возросла в 2020 г. в 3,0 раза, в 2021 г. – в 4,0 раза. В 2021 г. ПС от БОД выше среднероссийского уровня регистрировались в ПФО, ДВФО, СФО, ЮФО.

Литература

1. Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Барышев М.А., Жукова А.В. Влияние вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции на заболеваемость населения острыми респираторными вирусными инфекциями и внебольничными пневмониями в Центральном административном округе Москвы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41.
2. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Выборочное наблюдение состояния здоровья населения. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect [Дата обращения: 07.06.22].
3. Биличенко Т.Н., Афанасьева М.В., Тубекова М.А. Распространенность курения табака и респираторное здоровье взрослого населения Москвы. *Академия медицины и спорта*. 2020; (1): 10–14. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-1-10-14.
4. Биличенко Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Академия медицины и спорта*. 2020; 1 (2):1420. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-15.
5. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *Русский медицинский журнал*. 2021; 5 (5): 237–244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
6. Федеральная служба государственной статистики. Росстат представляет данные о естественном движении населения в январе 2022 года. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/156259>

Поступила: 16.05.24
Принята к печати: 06.11.24

References

1. Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Baryshev M.A., Zhukova A.V. [The impact of vaccination against influenza and pneumococcal infection on the incidence of acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia in the Central Administrative District of Moscow]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 20 (2): 28–41. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-28-41 (in Russian).
2. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. [Sample monitoring of the state of health of the population]. Available at: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect [Accessed July 07, 2022] (in Russian).
3. Bilichenko T.N., Afanas'eva M.V., Tubekova M.A. [Prevalence of tobacco smoking and respiratory health of the adult population of Moscow]. *Akademiya meditsiny i sporta*. 2020; (1): 10–14. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-1-10-14 (in Russian).
4. Bilichenko T.N. [Epidemiology of the novel coronavirus disease (COVID-19)]. *Akademiya meditsiny i sporta*. 2020; 1 (2):1420. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-15 (in Russian).
5. Bilichenko T.N. [Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview)]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 5 (5): 237–244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244 (in Russian).
6. Federal State Statistics Service. [Rosstat presents data on natural population movement in January 2022]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/156259> (in Russian).

Received: May 16, 2024
Accepted for publication: November 06, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Быстрицкая Елена Венедиктовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (964) 631-70-79; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Elena V. Bystritskaya, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Clinical Epidemiology Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (964) 631-70-79; e-mail: bystritskaia@yandex.ru (SPIN: 8706-3280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-5801>)

Биличенко Татьяна Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (965) 219-98-59; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Tatiana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (965) 219-98-59; e-mail: tbilichenko@yandex.ru (SPIN: 4671-0084; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>)

Мишарин Виктор Михайлович – к. м. н., генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (985) 410-67-00; e-mail: secretary@pulmonology-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-3556>)

Viktor M. Misharin, Candidate of Medicine, General Director, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (985) 410-67-00; e-mail: secretary@pulmonology-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-3556>)

Участие авторов

Быстрицкая Е.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, составление списка литературы

Биличенко Т.Н. – сбор данных, написание текста, статистическая обработка данных, составление списка литературы, редактирование

Мишарин В.М. – научная идея исследования, сбор данных

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

Authors Contribution

Bystritskaya E.V. – collection and processing of the material, writing the text, compilation of the references, statistical data processing

Bilichenko T.N. – collection of the data, writing the text, compilation of the references, statistical data processing, editing

Misharin V. M. – scientific idea, collection of the data

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Анализ связи липополисахарида с другими маркерами воспаления и клинико-функциональными характеристиками пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения

М.И.Смирнова¹ ✉, Д.Н.Антипушина¹, А.С.Курехян¹, Н.Г.Гуманова¹, Я.Н.Кошеляевская¹, В.А.Метельская^{1,2}, Н.Л.Богданова¹, М.С.Покровская¹, О.А.Литинская¹, А.В.Концевая¹, О.М.Драпкина¹, В.В.Макаров³, С.М.Юдин³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства: 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, 10 / 1

Резюме

Липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий рассматривается как фактор патогенеза многих болезней. Также известна его роль как индуктора обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако при стабильной ХОБЛ он изучен недостаточно. **Целью** исследования являлась оценка связи уровня ЛПС сыворотки крови с маркерами воспаления, клиническими и функциональными характеристиками пациентов с ХОБЛ вне периода обострения. **Материалы и методы.** В пилотное исследование из базы данных Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации включены больные ХОБЛ ($n = 29$) без обострений в течение ≥ 3 мес., при которых требовались антибактериальная терапия или назначение системных глюкокортикостероидов, а также пациенты без болезней органов дыхания ($n = 27$), сопоставимые по возрасту ($63,9 \pm 6,3$ года) и полу (69 % – мужчины). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, при $p \geq 0,05-0,075$ они рассматривались как тенденция (изменение переменных в одном направлении, требующее дальнейшего изучения). **Результаты.** В группе ХОБЛ отмечена тенденция к снижению уровней ЛПС ($p = 0,062$), уровни триметиламинооксида и С-реактивного белка были значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$); уровни фибриногена и лейкоцитов не различались. Выявлены прямая корреляционная связь в группе ХОБЛ между уровнем ЛПС и качеством жизни по оценочному тесту ХОБЛ (COPD Assessment TestTM – CAT) ($r = 0,43$; $p = 0,019$), обратная корреляция с показателями спирометрии ($p < 0,05$) и тенденции к взаимосвязи уровня ЛПС с возрастом ($r = -0,34$; $p = 0,075$), индексом массы тела ($r = 0,34$; $p = 0,072$), окружностью талии ($r = 0,35$; $p = 0,064$) и статусом курения ($r = 0,35$; $p = 0,061$). Подобных связей в группе контроля не отмечено. Связи с обострениями ХОБЛ при проспективном наблюдении (12 мес.) также не выявлено. **Заключение.** Уровень ЛПС имеет тенденцию к различию между пациентами со стабильной ХОБЛ и без ХОБЛ, коррелирует с выраженностью симптомов и нарушений функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Целесообразно проведение более крупных исследований в этой области.

Ключевые слова: липополисахарид, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), обострение ХОБЛ, С-реактивный белок, фибриноген, триметиламинооксид, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированная жизненная емкость легких, САТ (COPD Assessment TestTM) – оценочный тест по ХОБЛ.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках исполнения договоров № 037310012212000020 от 15.05.20 и № 037310012212100005 от 05.04.21 между Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства при поддержке Федерального медико-биологического агентства в рамках Государственного задания № 388-00154-22-00.

Этическая экспертиза. Протоколы исследований были утверждены Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 03-08/20 от 28.04.20).

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем коллегам, участвовавшим в проведении обследования пациентов, в частности, Рудаковой Ольге Георгиевне, Соиной Татьяне Петровне.

© Смирнова М.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С., Гуманова Н.Г., Кошеляевская Я.Н., Метельская В.А., Богданова Н.Л., Покровская М.С., Литинская О.А., Концевая А.В., Драпкина О.М., Макаров В.В., Юдин С.М. Анализ связи липополисахарида с другими маркерами воспаления и клинико-функциональными характеристиками пациентов с хронической обструктивной болезнью легких вне обострения. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 810–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-810-821

Analysis of the relationship between the serum lipopolysaccharide level and other inflammation markers, clinical and functional characteristics of patients with COPD without exacerbation

Marina I. Smirnova¹ ✉, Diana N. Antipushina¹, Armine S. Kurekhyan¹, Nadezhda G. Gumanova¹, Yana N. Koshelyaevskaya¹, Victoria A. Metelskaya^{1,2}, Natalya L. Bogdanova¹, Maria S. Pokrovskaya¹, Olga A. Litinskaya¹, Anna V. Kontsevaya¹, Oksana M. Drapkina¹, Valentin V. Makarov³, Sergey M. Yudin³

¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101990, Russia

² Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks” Federal Medical and Biological Agency: ul. Pogodinskaya 10/1, Moscow, 119121, Russia

Abstract

Lipopolysaccharide (LPS) from gram-negative bacteria is considered a pathogenetic factor of many diseases. It is also known to include exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but this effect has been little studied in stable COPD. **The aim** of the study was to evaluate the relationship between serum LPS levels and inflammatory markers, clinical and functional characteristics of COPD without exacerbation. **Methods.** The pilot study included 29 patients with COPD who did not have any exacerbations requiring antibacterial therapy or systemic steroids for 3 or more months and 27 patients without respiratory diseases, matched by age and gender (63.9 ± 6.3 years, 69% men). All patient data were taken from the database of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$; and a trend (change of variables in one direction requiring further investigation) at $p \geq 0.05 - 0.075$. **Results.** The COPD group showed a tendency towards a lower LPS level ($p = 0.062$). The levels of TMAO and CRP were significantly lower in the control group ($p < 0.05$), and the fibrinogen and leukocyte levels did not differ. In the COPD group, a direct correlation was found between the LPS level and quality of life according to the CAT (COPD Assessment Test™) ($r = 0.43$; $p = 0.019$), an inverse correlation with the spirometry parameters ($p < 0.05$), and a trend towards an association between LPS and age ($r = -0.34$; $p = 0.075$), body mass index ($r = 0.34$; $p = 0.072$), waist circumference ($r = 0.35$; $p = 0.064$), and smoking status ($r = 0.35$; $p = 0.061$). No such relationships were seen in the control group. No relationship with exacerbations of COPD was found during the prospective follow-up (12 months). **Conclusion.** The level of LPS tends to differ between patients with stable COPD and patients without COPD, and correlates with severity of symptoms and lung function impairment in COPD patients. Further larger studies in this area are advisable.

Key words: lipopolysaccharide, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exacerbation of COPD, C-reactive protein, fibrinogen, trimethylamine oxide, forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, CAT (COPD Assessment Test™).

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

Funding. The work was carried out within the framework of the contracts No.0373100122120000020 dated 15.05.20 and No.0373100122121000005 dated 05.04.21 between the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and Federal State Budgetary Institution “Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks” Federal Medical and Biological Agency within the framework of the State Assignment No.388-00154-22-00.

Ethical review. The research protocols were approved by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No.03-08/20 dated 28.04.20).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to all colleagues who participated in the examination of patients: Olga G. Rudakova, Tatyana P. Soina.

© Smirnova M.I. et al., 2024

For citation: Smirnova M.I., Antipushina D.N., Kurekhyan A.S., Gumanova N.G., Koshelyaevskaya Ya.N., Metelskaya V.A., Bogdanova N.L., Pokrovskaya M.S., Litinskaya O.A., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Makarov V.V., Yudin S.M. Analysis of the relationship between the serum lipopolysaccharide level and other inflammation markers, clinical and functional characteristics of patients with COPD without exacerbation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 810–821 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-810-821

Эндотоксин или липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий рассматривается как фактор патогенеза многих болезней, включая хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ). Это обусловлено способностью ЛПС вызывать широкий спектр биологических реакций, физиологических (например, поддержание нормального иммунного ответа при воздействии малых концентраций) и патогенных. При остром или длительном воздействии большего количества эндотоксина развиваются различные эффекты, включая структурно-функциональные изменения ор-

ганов и тканей, приводящие к формированию и прогрессированию болезней.

Известна роль хронического воспаления, инициируемого ЛПС, в патогенезе атеросклероза, ожирения, бронхиальной астмы, хронической болезни почек, других ХНИЗ, его связь с сердечно-сосудистыми осложнениями и прогнозом жизни [1–6]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также характеризует системным воспалением. При ХОБЛ оно наиболее выражено в период обострений [7, 8], которые зачастую индуцируют респираторные ин-

фекции [9]. Моделирование обострений ХОБЛ ингаляциями ЛПС приводит к усилению локального воспаления (увеличение количества клеток в мокроте, включая нейтрофилы) и системного (рост уровня интерлейкина (IL)-6, С-реактивного белка (СРБ), СС-16, IL-17) [10]. В экспериментах на мышах и крысах с эмфиземой, индуцированной ингаляциями эластазы, при ингаляции ЛПС усиливались воспаление и деструкция альвеол [11, 12].

При ХОБЛ вне обострения встречается колонизация дыхательных путей бактериями, поддерживающими воспаление, ведущее к прогрессированию заболевания [13]. Уровень ЛПС в системном кровотоке зависит и от состава кишечной микробиоты, проницаемости кишечной стенки [14]. Хроническое высвобождение эндотоксина кишечного происхождения также связывается с системным воспалением (активацией макрофагов, уровнем фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-6, СРБ и других маркеров) [15], а состав кишечной микробиоты – с выраженностью иммунного ответа при воздействии ЛПС [16].

Поскольку влияние ЛПС на маркеры воспаления при обострении ХОБЛ изучается, представляет интерес оценка роли ЛПС у пациентов со стабильной ХОБЛ вне периода обострения. Подобных исследований на 26.05.23 в базах *PubMed*, *MedLine*, *CyberLeninka*, *eLIBRARY.ru* не обнаружено.

Целью исследования явилась оценка связи уровня ЛПС сыворотки крови с маркерами воспаления, клиническими и функциональными характеристиками пациентов с ХОБЛ вне периода обострения.

Материалы и методы

Проанализированы данные исследований по разработке методов профилактики хронических неинфекционных заболеваний, основанных на модуляции состава и функции кишечной микробиоты, из Реестра клинических испытаний *ClinicalTrials.gov* [17, 18]. Представленные работы носили поисковый характер и состояли из одномоментного сравнительного исследования и проспективного наблюдения.

В пилотное исследование из базы данных Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации включены больные ХОБЛ ($n = 29$) без обострений в течение ≥ 3 мес., при которых требовались антибактериальная терапия или назначение системных глюкокортикостероидов, а также пациенты без болезней органов дыхания ($n = 27$), сопоставимые по возрасту ($63,9 \pm 6,3$ года) и полу (69 % – мужчины).

Критерии включения пациентов с ХОБЛ:

- заключение пульмонолога или выписной эпикриз, подтверждающий ХОБЛ;

- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$ после ингаляции 400 мкг салбутамола;
- стабильная терапия¹ ХОБЛ и любого ХНИЗ ≥ 4 нед. (при наличии);
- стабильная терапия¹ ≥ 12 нед.² ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС), если используется;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- результаты проспективного наблюдения в течение 1 года.

Критерии включения в группу контроля:

- нормальные результаты спирометрии с бронходилатационным тестом (салбутамолом 400 мкг);
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст до 30 и старше 74 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг / м²;
- обострение ХНИЗ, ХОБЛ в течение 4 нед. до включения;
- обострение ХОБЛ в ближайшие 3 мес., при котором потребовалось назначение антибактериальной терапии или системных ГКС (сГКС);
- мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в пределах 6 мес. до включения в исследование;
- ХНИЗ, потенциально влияющие на системное воспаление или функцию внешнего дыхания (ФВД): онкологические, ревматологические заболевания, тяжелая сердечная недостаточность и т. п. по данным анамнеза;
- хронические болезни органов дыхания (БОД): бронхит, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких; ХОБЛ у пациентов группы контроля;
- скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта < 30 мл / мин / 1,73 м²;
- атопия с кожными и другими проявлениями;
- трансплантация органов;
- кишечная инфекция в ближайшие 3 мес.;
- инфекционные заболевания, если после выздоровления прошло < 4 нед.;
- COVID-19 тяжелого течения, вирус иммунодефицита человека, другие хронические инфекции, туберкулез по данным анамнеза;
- прием антимикробных, пробиотических препаратов и сГКС в течение последних 3 мес.;
- биологическая, иммуномодулирующая терапия;
- беременность, лактация;
- психические заболевания;
- алкоголизм, прием наркотических препаратов.

Из пациентов, соответствующих критериям включения, в группы ХОБЛ и контрольную отбирались лица, сопоставимые по полу и возрасту; с уровнем ЛПС сравнивались характеристики, полученные при

¹ Регулярный прием одного и того же препарата / препаратов в одинаковых дозах.

² Период ≥ 12 нед. выбран для большей уверенности в отсутствии влияния недавнего назначения / отмены, существенного изменения дозы иГКС на уровень маркеров воспаления и полной реализации эффекта назначенной дозы на воспаление, механизмы иммунной защиты; наиболее вероятно их могут модифицировать из препаратов, принимаемых пациентами с ХОБЛ, именно иГКС.

стандартном опросе, антропометрии, спирометрии и в исследованиях крови. В проспективном наблюдении у больных ХОБЛ оценивалась связь исходного уровня ЛПС с развившимися обострениями.

Стандартный опрос. Опрос включал в себя сбор сведений о жалобах, анамнезе заболеваний, курения, производственных факторах. Индекс курения (пачколет) рассчитывался по формуле:

$$\text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{стаж курения в годах} = 20$$

Качество жизни у каждого пациента группы ХОБЛ оценивалось при помощи *COPD Assessment Test (CAT)*, тяжесть одышки — по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC); у пациентов группы контроля — по mMRC.

Интерпретация результатов CAT:

- 0–10 баллов — незначительное;
- 11–20 баллов — умеренное;
- 21–30 баллов — выраженное;
- 31–40 баллов — очень серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни.

Категоризация одышки по mMRC:

- 0 — нет одышки;
- 1 балл — легкая;
- 2 балла — средняя;
- 3 балла — тяжелая;
- 4 балла — очень тяжелая одышка.

Антропометрия. Для анализа антропометрических данных проводились измерение роста (см), массы тела (кг), окружности талии (ОТ; см) и расчет ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2.$$

Спирометрия. Показатели спирометрии фиксировались при помощи спирометра *SpiroUSB (CareFusion Manufacturing Ireland 241 Limited)*. ФВД оценивалась исходно и через 15–20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Анализировались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1 , в литрах и $\%$ долж.), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ , в литрах и $\%$ долж.), их соотношение ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$). Результаты спирометрии соответствовали критериям качества [19].

Исследования биомаркеров крови. Кровь из периферической вены забиралась утром натощак через 8–12 ч после последнего приема пищи, воды и лекарств. В этот день оценивались количество клеток крови и гемоглобина, уровень высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) и фибриногена. Клетки крови определялись методом флуоресцентной проточной цитометрии на анализаторе *Sysmex XS-1000* (Япония). Уровень вЧСРБ оценивался в сыворотке крови иммунотурбометрическим методом (анализатор *Architect 8000C, Abbott, США*), уровень фибриногена в плазме — методом Клаусса (анализатор *ACL Elite, США*).

Для оценки уровня ЛПС, триметиламинооксида (ТМАО) и других маркеров образцы биоматериала после соответствующей пробоподготовки хранились в Биобанке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (сертифицирован по стандарту ISO 9001:2015).

Пробоподготовка проводилась согласно международным стандартам и локальным документам. Информационное сопровождение биообразцов осуществлялось в соответствии с международными правилами [20, 21]. Венозная кровь, предназначенная для получения сыворотки, отбиралась в пробирки объемом 5 мл с желтыми крышками, с разделительным гелем. Сыворотку крови получали путем центрифугирования при 1 200 г при температуре +4 °С в течение 15 мин, затем она разделялась на аликвоты по 0,5–1,0 мл, замораживалась и хранилась при температуре –70 °С. Информация о биообразцах хранится в программе *FreezerPRO*. Для исследования из биобанка брались по 3 аликвоты сыворотки крови каждого участника.

Уровень ЛПС определялся хромогенным методом с помощью наборов *HycultBiotech Limulus Amebocyte Lysate (LAL-тест; США)*, ТМАО — с помощью набора *Elisa* (каталожный номер PD-O17800E), согласно инструкциям производителей.

Концентрация IL-4, IL-6, TNF- α и интерферона (IFN)- γ определялась методом иммуноферментного анализа с помощью наборов *ThermoFisher Invitrogen* (Австрия) при предварительном двукратном разведении сыворотки. Оптическая плотность измерялась при 450 нм с помощью *Tecan Infinite M Plex 200 Pro* (Швейцария).

Проспективное наблюдение. Пациенты наблюдались в течение года 1 раз в 3 мес. Протокол визитов включал в себя сбор анамнеза, осмотр. Первичной конечной точкой считалось обострение ХОБЛ, вторичной — количество обострений за период наблюдения. Обострение ХОБЛ определялось как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводящим к изменению режима терапии [22].

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с применением SPSS (v. 21), включала методы параметрического и непараметрического анализа. Проверка параметров на нормальность распределения проведена по Колмогорову–Смирнову. Исходные количественные переменные представлены средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением (SD). Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены также медианами (*Me*) с интерквартильным размахом (25 %; 75 %). Частота бинарных признаков сравнивалась с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$; при $p \geq 0,05$ – $0,075$ они рассматривались как тенденция (изменение переменных в одном направлении, требующее дальнейшего изучения). Взаимосвязь ЛПС с параметрами оцени-

валась методами корреляционного анализа Пирсона и Спирмена.

Результаты

Основная характеристика пациентов. В базах данных исследований [17, 18] в числе прочих представлены пациенты с ХОБЛ ($n = 46$) и без БОД ($n = 46$). С учетом критериев включения в настоящее исследование отобраны в основную и контрольную группы 29 и 27 пациентов соответственно (табл. 1).

Пациенты группы ХОБЛ характеризовались большим числом курящих или ранее куривших (89,7 % vs 40,7 %), более высоким индексом курения, в 3 раза большим числом пациентов, перенесших пневмонию, большей выраженностью одышки и нарушениями ФВД (табл. 1, 2). У пациентов группы ХОБЛ уста-

новлено воздействие в течение ≥ 1 года следующих факторов:

- ингаляционный профессионально-производственный фактор (работа с фреоном, формалином, продуктами переработки нефти, красками, растворителями, бетонной, строительной и металлической пылью) ($n = 9$);
- работа в условиях низких температур ($n = 1$);
- ионизирующее облучение без развития лучевой болезни ($n = 1$).

У пациентов группы контроля ($n = 4$) зарегистрировано ингаляционное воздействие растворителей, трубопроводного газа, фтора, продуктов плавления оловянно-свинцовых сплавов.

По степени обструкции дыхательных путей в соответствии с Глобальной инициативой по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*)

Таблица 1
Основные характеристики групп*

Table 1
Main characteristics of the groups*

Показатель	ХОБЛ, $n = 29$	Контроль, $n = 27$	p
Возраст, годы	63,9 ± 6,3	61,6 ± 6,6	0,187
Мужской пол, n (%)	20 (69)	13 (48)	0,174
Длительность заболевания, годы	4,9 ± 4,3	–	–
Масса тела, кг	90,6 ± 20,6	82,9 ± 14,1	0,113
Рост, см	171,8 ± 9,2	168,1 ± 7,7	0,119
ИМТ, кг / м ²	30,5 ± 5,7	29,3 ± 4,6	0,386
ОТ, см	109,1 ± 17,9	98,6 ± 12,9	0,016
Статус курения, n :			
• никогда не курил	3	16	< 0,001
• курит	13	2	
• курил, но бросил	13	9	
Индекс курения, пачко-лет	37,2 ± 30,0	19,5 ± 15,9	0,075
Наличие профессиональных вредных факторов, n	11	4	0,051
Пневмония в анамнезе, n	20	7	0,001
Оценка одышки по mMRC, баллы	1,7 ± 0,7	0,4 ± 0,6	< 0,001

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; * – данные представлены как $M \pm SD$, если не указано иное.

Note: *, The data are presented as $M \pm SD$ unless stated otherwise.

Таблица 2
Параметры функции внешнего дыхания ($M \pm SD$)

Table 2
Parameters of the pulmonary function ($M \pm SD$)

Показатель	ХОБЛ ($n = 29$)	Контроль ($n = 27$)	p
ОФВ ₁ , %	58,1 ± 18,2	108,2 ± 10,3	< 0,001
ФЖЕЛ, %	85,4 ± 18,9	111,1 ± 10,6	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,54 ± 0,11	0,80 ± 0,07	< 0,001
После ингаляции сальбутамола:			
• ОФВ ₁ , %	64,9 ± 19,3	113,6 ± 11,5	< 0,001
• ФЖЕЛ, %	93,6 ± 19,9	115,1 ± 11,4	< 0,001
• ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,55 ± 0,12	0,81 ± 0,06	< 0,001

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

[23] пациенты с ХОБЛ были распределены следующим образом:

- 1-я – 2 (6,9 %);
- 2-я – 19 (65,5 %);
- 3-я – 5 (17,2 %);
- 4-я – 3 (10,3 %).

Средняя продолжительность ХОБЛ от момента установления диагноза составляла $4,9 \pm 4,3$ года. Группы различались по показателю ОТ при сопоставимом ИМТ (см. табл. 1); возможно, различие связано с абдоминальным ожирением, однако количественный анализ жира, его распределение в организме не оценивались, а легочная гиперинфляция может влиять на тонус и расположение диафрагмы, снижать при участии других механизмов тонус мышц передней брюшной стенки, что может вносить вклад в увеличение ОТ.

Детализация данных mMRC и САТ. У всех пациентов с ХОБЛ отмечена одышка:

- легкая – у 14 (48 %);
- средняя – у 11 (38 %);
- тяжелая – у 4 (14 %).

В группе контроля одышка отсутствовала у 16 (59,3 %) пациентов, легкая степень выявлена у 10 (37 %), средняя – у 1 (3,7 %).

По результатам оценки по САТ незначительное влияние ХОБЛ на качество жизни выявлено у 5 (17,2 %) пациентов, умеренное – у 13 (44,8 %), выраженное – у 11 (37,9 %).

Среди сопутствующих заболеваний преобладали следующие:

- у пациентов группы ХОБЛ:
 - артериальная гипертония – 76 %;
 - ожирение – 58,6 %;
 - заболевания желудочно-кишечного тракта – 45 %;
 - опорно-двигательного аппарата – 38 %;
 - нарушения ритма сердца – 34 %;
 - атеросклероз – 31 %;
 - заболевания щитовидной железы – 31 %;
- у пациентов группы контроля:
 - артериальная гипертония – 74 %;
 - заболевания желудочно-кишечного тракта – 48 %;
 - опорно-двигательного аппарата – 48 %;
 - ожирение – 44,4 %;
 - дислипидемия – 37 %;
 - атеросклероз – 33 % (без значимых межгрупповых различий).

У пациентов группы ХОБЛ проводилась следующая ингаляционная терапия:

- комбинации длительно действующих бронхолитических препаратов (β_2 -агонист + М-холинолитический препарат) – 17,2 %;
- длительно действующий β_2 -агонист + иГКС – 20,7 %;
- тройная терапия – 10,3 %;
- только короткодействующий β_2 -агонист – 17,2 %;
- короткодействующий β_2 -агонист + короткодействующий М-холинолитический препарат – 3,4 %;
- только иГКС – 3,4 %.

На момент включения в исследование 27,6 % пациентов с ХОБЛ не получали лечения.

Анализ биомаркеров. Для планирования объема работы проведена предварительная оценка у первых 13 пациентов с ХОБЛ [17], соответствовавших критериям исследования, уровня в сыворотке крови ЛПС, ТМАО, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ . TNF- α у всех пациентов оказался ниже порога чувствительности использованного метода. Уровни IL-4 и IL-6 были ниже порога чувствительности метода в 12 случаях, IFN- γ – в 11. На основании этих данных в дальнейшем у всех пациентов определялось количество ЛПС, ТМАО, клеток крови, вчСРБ и фибриногена.

При оценке усредненных значений параметров гемограммы в группе ХОБЛ выявлены значимо более высокие показатели количества моноцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита; отмечалась тенденция к увеличению количества лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов (табл. 3).

Поскольку часть показателей гемограммы имела распределение, отличное от нормального, проанализированы их медианы. Различия в количестве клеток крови не выявлены за исключением тенденции к повышению уровня эозинофилов у пациентов с ХОБЛ (табл. 4). При оценке других маркеров воспаления у пациентов группы ХОБЛ отмечены более высокие уровни СРБ и ТМАО, тенденция к более низкому уровню ЛПС (см. табл. 4). При этом у пациентов с ХОБЛ, использующих иГКС ($n = 7$), уровень ЛПС оказался выше, но статистически незначимо (табл. 5).

Анализ связи уровня липополисахарида с основными клиническими характеристиками пациентов. Установлено, что уровень ЛПС у больных ХОБЛ коррелировал с массой тела, курением, ОТ, ИМТ и возрастом только на уровне тенденции. В контрольной группе выявлена умеренная связь концентрации ЛПС с профессиональными факторами (табл. 6).

Уровень липополисахарида и параметры функции внешнего дыхания. В группе ХОБЛ выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем ЛПС и показателями ФВД по данным спирометрии, наиболее сильная – с ОФВ₁. В группе контроля такие корреляции отсутствовали (табл. 7).

Оценка связи уровня липополисахарида с биомаркерами крови. Взаимосвязей между уровнем ЛПС и количеством клеток крови, уровнем ТМАО, вчСРБ, фибриногена в обеих группах не выявлено, за исключением сильной отрицательной корреляции с уровнем палочкоядерных нейтрофилов у пациентов без БОД (табл. 8).

Уровень липополисахарида, оценка по САТ, mMRC и терапия хронической обструктивной болезни легких. Выявлена прямая корреляция между уровнем ЛПС и выраженностью симптомов ХОБЛ по САТ (общей суммой баллов): $r = 0,43$; $p = 0,019$. Взаимосвязей между концентрацией ЛПС в сыворотке крови и оценкой одышки по mMRC, препаратами ингаляционной терапии ХОБЛ, включая иГКС, не выявлено.

Анализ связи уровня липополисахарида с обострениями хронической обструктивной болезни легких. Длительность наблюдения составила 367 ± 9 дней (максимальная – 400 дней, минимальная – 357 дней).

Таблица 3
Показатели клинического анализа крови ($M \pm SD$)
Table 3
Clinical blood test parameters ($M \pm SD$)

Показатель	ХОБЛ (n = 29)	Контроль (n = 27)	p
Лейкоциты, кл. $\times 10^9 / л$	7,4 \pm 1,5	6,7 \pm 1,7	0,090
Сегментоядерные нейтрофилы, кл. $\times 10^9 / л$	4,2 \pm 1,2	3,9 \pm 1,2	0,385
Сегментоядерные нейтрофилы, %	56,2 \pm 6,8	57,7 \pm 6,7	0,407
Палочкоядерные нейтрофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0,04 \pm 0,04	0,02 \pm 0,03	0,062
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,6 \pm 0,5	0,3 \pm 0,5	0,125
Лимфоциты, кл. $\times 10^9 / л$	2,3 \pm 0,6	2,1 \pm 0,6	0,069
Лимфоциты, %	32,0 \pm 6,8	32,1 \pm 6,8	0,981
Моноциты, кл. $\times 10^9 / л$	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	0,029
Моноциты, %	8,1 \pm 2,0	7,4 \pm 1,8	0,132
Эозинофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,133
Эозинофилы, %	2,6 \pm 1,6	2,1 \pm 1,2	0,158
Базофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0,03 \pm 0,03	0,03 \pm 0,03	0,494
Базофилы, %	0,4 \pm 0,4	0,4 \pm 0,4	0,802
Тромбоциты, кл. $\times 10^9 / л$	216,9 \pm 47,9	228,1 \pm 44,5	0,369
Эритроциты, кл. $\times 10^9 / л$	4,9 \pm 0,4	4,8 \pm 0,4	0,143
Гемоглобин, г / л	150,8 \pm 14,1	143,9 \pm 10,9	0,044
Гематокрит, %	44,9 \pm 4,0	42,9 \pm 3,0	0,038
СОЭ, мм / ч	9,0 \pm 7,8	9,7 \pm 7,5	0,745

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4
Сравнение биомаркеров с распределением значений, отличным от нормального; Me (25; 75 %)
Table 4
Comparison of the biomarkers with non-normal distribution of values; Me (25; 75 %)

Показатель	ХОБЛ, n = 29	Контроль, n = 27	p
Лейкоциты, кл. $\times 10^9 / л$	7,4 (7,0; 8,6)	6,8 (5,7; 7,9)	0,403
Нейтрофилы, кл. $\times 10^9 / л$	4,3 (3,2; 5,0)	3,8 (3,9; 4,4)	0,285
Палочкоядерные нейтрофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0 (0; 0,04)	0 (0; 0)	0,402
Лимфоциты, кл. $\times 10^9 / л$	2,3 (2,0; 2,8)	2,2 (1,8; 2,5)	1,000
Моноциты, кл. $\times 10^9 / л$	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,178
Эозинофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0,2 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,060
Базофилы, кл. $\times 10^9 / л$	0,02 (0; 0,05)	0,02 (0; 0,04)	0,563
Тромбоциты, кл. $\times 10^9 / л$	216 (175; 252)	238 (211; 252)	0,593
ЛПС, пг / мл	1,5 (1,2; 2,2)	2,4 (1,6; 3,1)	0,062
ТМАО, мкмоль / л	22,4 (7,2; 29,0)	12,4 (5,9; 19,3)	0,032
вЧСРБ, мг / л	2,1(0,9; 3,9)	1,0 (0,6; 1,6)	0,032
Фибриноген, г / л	4,0 (3,7; 4,8)	3,6 (3,3; 4,4)	0,178

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЛПС – липополисахарид; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТМАО – триметиламиноксид.

У 16 (55,2 %) пациентов зарегистрировано следующее число обострений ХОБЛ:

- 1 (n = 11);
- 2 (n = 2);
- 3 (n = 1);
- 4 (n = 1);
- 7 (n = 1).

Уровень ЛПС при включении в исследование у пациентов с обострениями и без таковых не различался ($2,0 \pm 1,0$ МЕ / мл vs $1,9 \pm 1,7$ МЕ / мл; $p = 0,772$). Взаимосвязи уровня ЛПС с первичной и вторичной конечными точками не выявлено ($r = 0,21$; $p = 0,281$ и $r = 0,09$; $p = 0,648$ соответственно).

Таблица 5
Уровень липополисахарида в сыворотке крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от приема ингаляционных глюкокортикостероидов

Table 5
Serum lipopolysaccharide levels in the patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the intake of inhaled corticosteroids

Показатель	Принимали иГКС	Не принимали иГКС
Число пациентов, n (%)	7 (24)	22 (76)
ЛПС, МЕ / мл	2,2 (1,3; 3,1)	1,4 (1,1; 2,1)*

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ЛПС – липополисахарид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p = 0,149$.

Note: *, $p = 0,149$.

Таблица 6
Оценка связи уровня липополисахарида с основными характеристиками пациентов (корреляции Пирсона и Спирмена)

Table 6
Assessment of the relationship between lipopolysaccharide levels and main characteristics of the patients (Pearson and Spearman correlations)

Показатель	ХОБЛ		Контроль	
	r	p	r	p
Возраст	-0,34	0,075	0,15	0,463
Масса тела	0,36	0,053	0,09	0,642
Рост	0,18	0,364	-0,14	0,473
ИМТ	0,34	0,072	0,19	0,357
Окружность талии	0,35	0,064	0,22	0,263
Мужской пол	-0,30	0,110	-0,03	0,869
Курение	0,35	0,061	-0,16	0,437
Индекс курения, пачко-лет	-0,11	0,611	-0,19	0,585
Пневмония в анамнезе	-0,004	0,982	-0,65	0,747
Вредные профессиональные факторы	0,03	0,878	0,40	0,038

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 7
Связь уровня липополисахарида с показателями функции внешнего дыхания (корреляция Пирсона)

Table 7
Correlation of lipopolysaccharide levels with the pulmonary function (Pearson correlation)

Показатель	ХОБЛ		Контроль	
	r	p	r	p
ОФВ ₁ * [†]	-0,42	0,023	0,20	0,329
ОФВ ₁ * после ингаляции сальбутамола	-0,48	0,009	0,18	0,374
ФЖЕЛ*	-0,35	0,064	0,18	0,366
ФЖЕЛ* после ингаляции сальбутамола	-0,38	0,044	0,01	0,972
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	-0,39	0,035	0,03	0,884
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции сальбутамола	-0,36	0,051	0,24	0,238

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – показатель выражен в процентах от должного, с фактическими значениями связи не установлено.

Note: *, A percentage of the expected value, no connection has been established with the actual values.

Обсуждение

Низкие концентрации ЛПС, выявляемые в крови у здоровых людей, позволяют рассматривать эндотоксин как фактор, необходимый для нормального развития иммунной системы и поддержания работоспособности ее

адаптационных и защитных механизмов. При концентрации эндотоксина выше физиологической развивается комплекс реакций, в которые вовлечены комплемент, клетки крови, эндотелиоциты, другие факторы клеточного и гуморального иммунитета [4], активирующие и поддерживающие системное воспаление.

Таблица 8
Оценка связи уровня липополисахарида с биомаркерами крови (корреляция Пирсона)

Table 8
Assessment of the relationship between lipopolysaccharide levels and blood biomarkers (Pearson correlation)

Показатель	ХОБЛ		Контроль	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Лейкоциты	0,13	0,494	-0,13	0,519
Сегментоядерные нейтрофилы	-0,01	0,962	-0,11	0,585
Палочкоядерные нейтрофилы	-0,04	0,893	-0,62	0,022
Лимфоциты	0,28	0,149	0,07	0,723
Моноциты	-0,00	0,989	-0,28	0,182
Эозинофилы	0,15	0,437	-0,21	0,293
Базофилы	-0,26	0,181	-0,07	0,733
Тромбоциты	-0,02	0,910	0,05	0,787
Эритроциты	0,23	0,235	-0,06	0,778
Гемоглобин	0,16	0,420	-0,02	0,911
Гематокрит	0,15	0,433	-0,13	0,530
ТМАО	-0,23	0,238	-0,07	0,738
вЧСРБ	-0,06	0,774	-0,18	0,370
Фибриноген	0,05	0,784	-0,04	0,853

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТМАО – триметиламиноксид.

Поскольку ХОБЛ ассоциирована с системным воспалением [23], можно предположить, что даже вне обострения уровень ЛПС, вероятно, может быть связан с маркерами воспаления, а также характеристиками ХОБЛ, включая обострения, и может быть выше, чем у пациентов без БОД. Однако вопреки указанному предположению выявлена тенденция к более высокому уровню ЛПС у пациентов группы контроля ($p = 0,062$) (см. табл. 4). Возможно, у больных ХОБЛ уровень ЛПС относительно ниже в связи с вероятным использованием для лечения обострений антибактериальных препаратов, прием которых оказывал влияние на грамотрицательные бактерии (за 12 мес. перед включением в исследование у 72,4 % пациентов отмечено не менее 1 обострения). Другой причиной могут быть отличия состава микробиома пациентов. При относительно низкой концентрации ЛПС могут не обеспечивать у больных ХОБЛ устойчивость иммунной системы к инфекционным агентам. Низок ли уровень ЛПС у пациентов до развития ХОБЛ, является ли дополнительным предиктором развития ХОБЛ, в т. ч. у пациентов, чаще переносивших пневмонии (см. табл. 1), и соответственно, принимавших антибактериальные препараты, остается неизвестным.

Нельзя исключить также, что уровень ЛПС у пациентов с ХОБЛ вне обострения может зависеть и от тяжести течения заболевания, сопутствующей патологии и используемой терапии. Например, терапия иГКС за счет иммуносупрессивного действия препаратов может способствовать микробной контаминации эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [24–26]. Однако по результатам представленного пилотного исследования оценить это не представ-

ляется возможным по причине немногочисленности когорты.

Несмотря на то, что уровень ЛПС в группе ХОБЛ оказался несколько ниже, уровень таких маркеров воспаления, как СРБ и ТМАО, был выше (см. табл. 4), что совпадает с данными других исследований [27, 28]. Отсутствие корреляции между уровнем ЛПС и лейкоцитов, СРБ и фибриногена (см. табл. 8), по-видимому, свидетельствует о том, что уровень эндотоксина вне обострения ХОБЛ мал для влияния на основные маркеры системного воспаления. Отсутствие связи ЛПС с уровнем ТМАО, образующегося из продуктов жизнедеятельности кишечного микробиома и провоцирующего окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, может быть обусловлено составом микробиоты [29].

В группе контроля корреляцию ЛПС с уровнем палочкоядерных нейтрофилов, по-видимому, следует рассматривать как «статистический шум», однако необходимо при этом обратить внимание на связь уровня ЛПС с ингаляционными профессиональными факторами, хотя в группе контроля связей уровня ЛПС с параметрами ФВД не установлено (см. табл. 7).

Основным результатом работы явилось обнаружение у больных ХОБЛ без обострений в течение ≥ 1 мес. связи уровня ЛПС сыворотки крови как с ОФВ₁, так и ФЖЕЛ, а также с выраженностью респираторных симптомов, что подтверждает роль ЛПС в ремоделировании нижних дыхательных путей (см. табл. 7) [11–13]. Целесообразно дальнейшее изучение эффектов ЛПС у больных ХОБЛ, например, влияние на активность протеаз и антипротеаз, продукцию коллагена и других факторов, ассоциированных с ремоделированием бронхиального дерева и легочной ткани.

Доказательство отсутствия связи уровня ЛПС с маркерами воспаления и обострениями ХОБЛ, по-видимому, следует считать преждевременным, т. к. в представленном пилотном проекте когорты пациентов была относительно малой. Тенденции к корреляции уровня ЛПС с возрастом, массой тела, ИМТ, окружностью талии у больных ХОБЛ также нуждаются в дополнительной оценке.

Ограничения исследования. Число обследованных пациентов было относительно небольшим и не позволило не только оценить связь ЛПС с рядом других характеристик ХОБЛ, но и провести многофакторный анализ и интерполировать результаты на популяцию больных ХОБЛ. Терапию ХОБЛ на момент включения получали 65,5 % пациентов, что могло повлиять на результаты, в частности, оценку связи уровня ЛПС с ИГКС.

Заключение

Установлена тенденция к различию уровней ЛПС сыворотки крови между пациентами с ХОБЛ и без БОД, который у больных ХОБЛ вне обострения связан с нарушениями ФВД и выраженностью симптомов. Требуются более крупные исследования для уточнения полученных данных, патогенеза выявленной взаимосвязи, состава микробиома кишечника и дыхательных путей, изучение связи уровня ЛПС с терапией, сопутствующими заболеваниями, обострениями и другими факторами.

Литература

- Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 2982. DOI: 10.3390/nu12102982.
- Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016; 124: 11–20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
- Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2021; 148 (1): 61–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
- Ватазин А.В., Зулъкарнаев А.Б. Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2016; 20 (6): 26–32. Доступно на: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/232?locale=ru_RU/.
- McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T. et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (1): 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04610510.
- Michel O., Kips J., Duchateau J. et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (6, Pt 1): 1641–1646. DOI: 10.1164/ajrccm.154.6.8970348.
- Rohde G., Borg I., Wiethage A. et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection*. 2008; 36 (5): 427–433. DOI: 10.1007/s15010-008-7327-5.
- Søyseth V., Kononova N., Neukamm A. et al. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000997. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000997.
- Miravittles M., Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (3): 278–283. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000154.
- Gupta V., Banyard A., Mullan A. et al. Characterization of the inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79 (5): 767–776. DOI: 10.1111/bcp.12546.
- Kobayashi S., Fujinawa R., Ota F. et al. A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013; 49 (6): 971–977. DOI: 10.1165/rcmb.2013-00740C.
- de Oliveira M.V., Rocha N.N., Santos R.S. et al. Endotoxin-induced emphysema exacerbation: a novel model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations causing cardiopulmonary impairment and diaphragm dysfunction. *Front. Physiol.* 2019; 10: 664. DOI: 10.3389/fphys.2019.00664.
- Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017; 22 (4): 634–650. DOI: 10.1111/resp.13032.
- Sandek A., Bjarnason I., Volk H.D. et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2012; 157 (1): 80–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
- Collins P.E., Carmody R.J. The regulation of endotoxin tolerance and its impact on macrophage activation. *Crit. Rev. Immunol.* 2015; 35 (4): 293–323. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2015015495.
- Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 91: 107272. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107272.
- ClinicalTrials.gov* ID: NCT04820556. Gut microbiota in chronic noncommunicable diseases. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820556>
- ClinicalTrials.gov* ID: NCT04802317. Intestinal microbiota in COPD and asthma (MicrObAs). 2023. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802317>
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. 2013. Доступно на: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/spirometry.pdf> [Дата обращения: 13.12.23].
- Moore H.M., Kelly A., Jewell S.D. et al. Biospecimen reporting for improved study quality. *Biopreserv. Biobank.* 2011; 9 (1): 57–70. DOI: 10.1089/bio.2010.0036.
- Сивакова О.В., Покровская М.С., Метельская В.А. и др. Международные правила описания изображений – важный фактор повышения качества научных исследований. *Профилактическая медицина*. 2019; 22 (6–2): 95–99. DOI: 10.17116/profmed20192206295.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf [Дата обращения: 13.12.23].
- Agusti A., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
- Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care*. 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
- Архипов В.В. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. *Практическая пульмонология*. 2014; (1): 57–64. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_57.pdf
- Tena-Garitaonaindia M., Arredondo-Amador M., Mascaraque C. et al. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol. Res.* 2022; 177: 106056. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056.
- Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Gut, microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*. 2018; 45: 135–141.e1. DOI: 10.1016/j.nut.2017.07.001.
- Silva D.R., Gazzana M.B., Knorst M.M. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1719–1725. DOI: 10.2147/COPD.S87015.
- Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172.

Поступила: 27.12.23
Принята к печати: 23.04.24

References

- Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 2982. DOI: 10.3390/nu12102982.
- Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I., Hulver M.W. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*. 2016; 124: 11–20. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.06.020.
- Thorne P.S. Environmental endotoxin exposure and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2021; 148 (1): 61–63. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.05.004.
- Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B. [Endotoxin and chronic inflammation in patients with chronic kidney disease]. *Nefrologiya*. 2016; 20 (6): 26–32. Available at: https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/232?locale=ru_RU (in Russian).
- McIntyre C.W., Harrison L.E., Eldehni M.T. et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (1): 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04610510.
- Michel O., Kips J., Duchateau J. et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (6, Pt 1): 1641–1646. DOI: 10.1164/ajrccm.154.6.8970348.
- Rohde G., Borg I., Wiethege A. et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection*. 2008; 36 (5): 427–433. DOI: 10.1007/s15010-008-7327-5.
- Soyseth V., Kononova N., Neukamm A. et al. Systemic inflammation induced by exacerbation of COPD or pneumonia in patients with COPD induces cardiac troponin elevation. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000997. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000997.
- Miravittles M., Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (3): 278–283. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000154.
- Gupta V., Banyard A., Mullan A. et al. Characterization of the inflammatory response to inhaled lipopolysaccharide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 79 (5): 767–776. DOI: 10.1111/bcp.12546.
- Kobayashi S., Fujinawa R., Ota F. et al. A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013; 49 (6): 971–977. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0074OC.
- de Oliveira M.V., Rocha N.N., Santos R.S. et al. Endotoxin-induced emphysema exacerbation: a novel model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations causing cardiopulmonary impairment and diaphragm dysfunction. *Front. Physiol.* 2019; 10: 664. DOI: 10.3389/fphys.2019.00664.
- Leung J.M., Tiew P.Y., Mac Aogáin M. et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017; 22 (4): 634–650. DOI: 10.1111/resp.13032.
- Sandek A., Bjarnason I., Volk H.D., et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2012; 157 (1): 80–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
- Collins P.E., Carmody R.J. The regulation of endotoxin tolerance and its impact on macrophage activation. *Crit. Rev. Immunol.* 2015; 35 (4): 293–323. DOI: 10.1615/critrevimmunol.2015015495.
- Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 91: 107272. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107272.
- ClinicalTrials.gov* ID: NCT04820556. Gut microbiota in chronic noncommunicable diseases. 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820556>
- ClinicalTrials.gov* ID: NCT04802317. Intestinal microbiota in COPD and asthma (MicrObAs). 2023. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802317>
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines for the use of the spirometry method]. 2013. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/spirometry.pdf> [Accessed: December 13, 2023] (in Russian).
- Moore H.M., Kelly A., Jewell S.D. et al. Biospecimen reporting for improved study quality. *Biopreserv. Biobank.* 2011; 9 (1): 57–70. DOI: 10.1089/bio.2010.0036.
- Sivakova O.V., Pokrovskaya M.S., Metelskaya V.A. et al. [International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches]. *Profylakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (6-2): 91–97. DOI: 10.17116/profmed20192206295 (in Russian).
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Federal guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf [Accessed: December 13, 2023] (in Russian).
- Agustí A., Celli B.R., Criner G.J. et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (4): 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
- Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir. Care*. 2018; 63 (6): 655–670. DOI: 10.4187/respcare.06314.
- Arkhipov V.V. [Clinical pharmacology of inhaled glucocorticosteroids]. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2014; (1): 57–64. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/AP_1_2014_57.pdf (in Russian).
- Tena-Garitaonandia M., Arredondo-Amador M., Mascaraque C. et al. Modulation of intestinal barrier function by glucocorticoids: Lessons from preclinical models. *Pharmacol. Res.* 2022; 177: 106056. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106056.
- Ottiger M., Nickler M., Steuer C. et al. Gut, microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*. 2018; 45: 135–141.e1. DOI: 10.1016/j.nut.2017.07.001.
- Silva D.R., Gazzana M.B., Knorst M.M. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1719–1725. DOI: 10.2147/COPD.S87015.
- Liu Y., Dai M. Trimethylamine N-oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 4634172. DOI: 10.1155/2020/4634172.

Received: December 27, 2023

Accepted for publication: April 23, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Смирнова Марина Игоревна — к. м. н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: msmirnova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6208-3038>)

Marina I. Smirnova, Candidate of Medicine, Head of Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: msmirnova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6208-3038>)

Антипушина Диана Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: (499) 553-68-99; e-mail: dantipushina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9267-4931>)

Diana N. Antipushina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory for Prevention of Chronic Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: dantipushina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9267-4931>)

Курехян Арmine Сарибековна — научный сотрудник лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: arminesar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-7030>)

Armine S. Kurekhyan, Researcher, Laboratory of Prevention of Chronic Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare

of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: arminesar@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-7030>)

Гуманова Надежда Георгиевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Центра координации фундаментальной научной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: ngumanova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-3538>)

Nadezhda G. Gumanova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Center for Coordination of Fundamental Scientific Activity, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: ngumanova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-3538>)

Кошляевская Яна Николаевна — программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: ykoshelyaevskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-6190>)

Yana N. Koshelyaevskaya, Programmer, Laboratory for the use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: ykoshelyaevskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-6190>)

Метельская Виктория Алексеевна — д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний имени Н.В.Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-14; e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-9129>)

Victoria A. Metelskaya, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, Laboratory for the Study of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Disease Risk named after N.V.Perova, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in laboratory immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 553-68-14; e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-9129>)

Богданова Наталья Леонидовна — младший научный сотрудник Центра координации фундаментальной научной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: nlbogdanova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3124-5655>)

Natalya L. Bogdanova, Junior Researcher, Center for Coordination of Fundamental Scientific Activity, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: nlbogdanova@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3124-5655>)

Покровская Мария Сергеевна — ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории «Банк биологического материала» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: mpokrovskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6985-7131>)

Maria S. Pokrovskaya, Leading Researcher, Head of the Laboratory “Bank of Biological Material”, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: mpokrovskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6985-7131>)

Литинская Ольга Анатольевна — к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: olitinskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0003-2681>)

Olga A. Litinskaya, Candidate of Medicine, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: olitinskaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0003-2681>)

Концевая Анна Васильевна — д. м. н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>)

Anna V. Kontsevaya, Doctor of Medicine, Associate Professor, Deputy Director for Research and Analytical Work, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>)

Драпкина Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 553-68-99; e-mail: odrapkina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Oksana M. Drapkina, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 553-68-99; e-mail: odrapkina@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>)

Макаров Валентин Владимирович — к. б. н., заместитель директора Института синтетической биологии и геномной инженерии по научно-экспериментальной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 540-61-71; e-mail: makarov@cspfmba.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>)

Valentin V. Makarov, Candidate of Biology, Deputy Director, Institute of Synthetic Biology and Genetic Engineering for Scientific and Experimental Work, Federal State Budgetary Institution “Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks” Federal Medical and Biological Agency; tel.: (495) 540-61-71; e-mail: makarov@cspfmba.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-0266>)

Юдин Сергей Михайлович — д. м. н., профессор, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 540-61-71; e-mail: yudin@cspfmz.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>)

Sergey M. Yudin, Doctor of Medicine, Professor, General Director, Federal State Budgetary Institution “Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks” Federal Medical and Biological Agency; tel.: (495) 540-61-71; e-mail: yudin@cspfmz.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7942-8004>)

Участие авторов

Смирнова М.И. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Антипушина Д.Н. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Курехян А.С., Богданова Н.Л., Покровская М.С., Литинская О.А. — сбор и обработка материала

Гуманова Н.Г. — анализ и интерпретация полученных данных

Кошляевская Я.Н. — статистическая обработка данных

Метельская В.А., Концевая А.В. — редактирование текста

Драпкина О.М., Макаров В.В., Юдин С.М. — утверждение окончательного варианта статьи

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

Authors Contribution

Smirnova M.I. — concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text

Antipushina D.N. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text

Kurekhyan A.S., Bogdanova N.L., Pokrovskaya M.S., Litinskaya O.A. — collection and processing of the material

Gumanova N.G. — analysis and interpretation of the obtained data

Koshelyaevskaya Ya.N. — statistical processing of the data

Metelskaya V.A., Kontsevaya A.V. — editing the text

Drapkina O.M., Makarov V.V., Yudin S.M. — approval of the final version of the article

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

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией

Х.Тлаис, Э.Х. Анаев , Н.П.Княжеская, С.П.Щелькалина, А.С.Белевский

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

Резюме

Целью исследования являлось проведение сравнительной оценки клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и туберкулезом легких (ТЛ) с ВИЧ-инфекцией и без таковой. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ХОБЛ и ТЛ ($n = 160$ (80 – с ВИЧ-инфекцией, 80 – без ВИЧ-инфекции); возраст – 40–65 лет). Пациенты были госпитализированы в Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер» (Санкт-Петербург). Проводились оценка клинических симптомов по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) и оценочному тесту ХОБЛ (*COPD Assessment Test™ – CAT*), лабораторных показателей, степени вирусной нагрузки (количество копий вируса и CD4-клеток в 1 мл крови и в процентах от числа лимфоцитов), исследование легочной функции. **Результаты.** У всех обследованных ХОБЛ характеризовалась тяжелым течением (≥ 2 обострений в год). Курили в настоящее время и в прошлом $> 90\%$ больных. ВИЧ-позитивные пациенты с ХОБЛ и ТЛ были моложе ВИЧ-негативных лиц (44 (41; 48) года vs 53 (45; 63) года; $p < 0,001$). Индекс массы тела у ВИЧ-негативных пациентов был выше (22,15 (19,85; 25,13) кг / м² vs 21,2 (19,3; 22,95) кг / м²; $p = 0,050$). По содержанию CD4-клеток ВИЧ-позитивные пациенты с низкой вирусной нагрузкой (≤ 40 копий / мл) статистически значимо отличались от ВИЧ-позитивных с высокой вирусной нагрузкой (> 40 копий / мл) ($p < 0,001$). Более выраженная одышка отмечена у пациентов с «молодой» (не старше 50 лет) и «старой» (старше 50 лет) ХОБЛ с ТЛ и ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными лицами ($p < 0,001$). Симптомы ХОБЛ по САТ были более выражены у ВИЧ-позитивных пациентов ($p < 0,001$) с ХОБЛ в возрасте до 50 лет и старше 50 лет, причем у ВИЧ-позитивных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными лицами сумма баллов при оценке по САТ была выше ($p < 0,05$). Степень тяжести ХОБЛ по критериям Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) была значимо выше у пациентов и с «молодой», и со «старой» ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,05$). **Заключение.** У пациентов с ХОБЛ, ТЛ и ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции установлены снижение массы тела, более выраженная одышка и симптомы ХОБЛ, обструктивные нарушения легочной вентиляции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, вирусная нагрузка.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование: Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Тлаис Х. и соавт., 2024

Для цитирования: Тлаис Х., Анаев Э.Х., Княжеская Н.П., Щелькалина С.П., Белевский А.С. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 822–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-822-831

Clinical features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection

Hadi Tlais, Eldar Kh. Anaev , Nadezhda P. Kniajeskaia, Svetlana P. Shchelykalina, Andrey S. Belevskiy

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

Aim. To conduct a comparative assessment of clinical, functional and laboratory parameters in patients with COPD and pulmonary tuberculosis with and without HIV infection. **Methods.** 160 patients with COPD and pulmonary tuberculosis were examined, including 80 with HIV infection and 80 without HIV infection. The patients were hospitalized in the State Budgetary Healthcare Institution “City Anti-Tuberculosis Dispensary” (Saint Petersburg). The clinical symptoms (shortness of breath according to the mMRC, CAT), laboratory parameters, the viral load (the number of virus copies and CD4 cells in 1 ml of blood and as a percentage of lymphocytes) and the lung function were assessed. **Results.** All examined patients had severe COPD with 2 or more exacerbations per year. More than 90% of the patients were current or former smokers. The HIV-positive patients with COPD and tuberculosis were younger than the HIV-negative (the mean age was 44 (41; 48) years versus 53 (45; 63) years, $p < 0.001$). The body mass index in the HIV-negative patients was higher than in the HIV-positive (22.15 (19.85; 25.13) kg/m² vs 21.2 (19.3; 22.95) kg/m², $p = 0.050$). The HIV-positive patients with low viral load (40 copies/ml and below) statistically significantly differed from the HIV-positive patients

with high viral load (above 40 copies/ml) in the CD4 cell count ($p < 0.001$). Both the “younger” (aged 50 years or less) and “older” (aged over 50 years) HIV-positive patients with COPD and tuberculosis had more severe dyspnea compared to the HIV-negative patients ($p < 0.001$). COPD symptoms according to the CAT test were more severe in both “younger” and “older” HIV-positive patients ($p < 0.001$), and the score was higher in the HIV-positive patients compared to the HIV-negative patients ($p < 0.05$). The severity of COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria was significantly higher in both “younger” and “older” HIV-positive patients compared to the HIV-negative patients ($p < 0.05$). **Conclusion.** Patients with COPD, tuberculosis, and HIV infection have decreased body weight, more pronounced dyspnea and symptoms of COPD and obstructive pulmonary ventilation disorders compared to the patients without HIV infection.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, HIV infection, viral load.

Conflict of Interest. There are no conflicts of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of 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.

© Tlais H. et al., 2024

For citation: Tlais H., Anaev E.Kh., Kniajeskaia N.P., Shchelykalina S.P., Belevskiy A.S. Clinical features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 822–831 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-822-831

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к хроническим заболеваниям легких и характеризуется медленно прогрессирующей необратимой обструкцией дыхательных путей. У лиц с диагнозом ХОБЛ, наблюдаются различные степени хронического бронхита, обструкции мелких дыхательных путей и эмфиземы [1]. ХОБЛ является 3-й ведущей причиной смерти во всем мире, > 65 млн человек страдают ХОБЛ средней и тяжелой степени [1, 2]. По данным Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), туберкулез легких (ТЛ) является одним из основных и наиболее агрессивных факторов развития ХОБЛ [3]. Курение сигарет, воздействие загрязняющих веществ и предшествующий ТЛ являются преобладающими факторами риска развития ХОБЛ [4]. Дыхательная функция при ХОБЛ, вызванной туберкулезом, нарушается, что характеризуется значительным снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) после приема бронходилататора по сравнению с больными ХОБЛ, вызванной курением [5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. в мире > 10 млн человек заболели туберкулезом, при этом умерли от туберкулеза > 1,4 млн лиц с негативным статусом по вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) [6]. ВИЧ также является глобальной патологией, которой страдают > 36 млн человек во всем мире [7]. Следует подчеркнуть, что ХОБЛ распространена среди лиц, зараженных ВИЧ, а ВИЧ-инфекция все чаще признается независимым фактором риска ХОБЛ [8, 9].

Высокая распространенность курения, хроническое легочное воспаление при ВИЧ-инфекции, прямое воздействие вирусных белков, иммунное старение, ВИЧ-ассоциированный иммунодефицит с развитием рецидивирующих легочных инфекций (в т. ч. туберкулеза) также оказывают отрицательное влияние на течение и обострения ХОБЛ у ВИЧ-позитивных пациентов [10]. ВИЧ-инфекция и ТЛ также независимо связаны с повышенным отношением шансов обострений ХОБЛ [11].

Механизмы формирования ХОБЛ у ВИЧ-позитивных пациентов изучены недостаточно. Скорее

всего, они обусловлены сложным взаимодействием нескольких факторов. Изучение данной проблемы представляет большой научно-практический интерес.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов с ХОБЛ и ТЛ с ВИЧ-инфекцией и без таковой.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХОБЛ и ТЛ ($n = 160$; возраст – 40–65 лет). Пациенты были распределены на 2 группы:

- с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (1-я группа; $n = 80$);
- без сопутствующей ВИЧ-инфекции (2-я группа; $n = 80$).

Все пациенты были госпитализированы в 2022–2024 гг. в противотуберкулезное отделение Санкт-Петербургского Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер» (Санкт-Петербург). Для оценки влияния ТЛ и ВИЧ-инфекции на течение ХОБЛ использовались следующие показатели:

- индекс массы тела (ИМТ);
- оценка по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*);
- оценка по оценочному тесту по ХОБЛ (*COPD Assessment Test™ – CAT*).

В исследовании использовались следующие термины:

- «молодая» ХОБЛ (для определения пациентов со стажем курения ≥ 10 пачко-лет, у которых ХОБЛ диагностирована в возрасте 50 лет или моложе);
- «старая» ХОБЛ (для определения пациентов со стажем курения ≥ 10 пачко-лет, у которых ХОБЛ диагностирована в возрасте старше 50 лет).

У пациентов с ХОБЛ, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), определялось содержание CD4-клеток в крови (доля от количества лимфоцитов, % и в 1 мкл).

Оценка вентиляционной способности легких проводилась с помощью компьютерного спирометра Spiro-Спектр (ООО «Нейрософт», Россия). Определялись показатели ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ (индекс Генслера) исходно и через 20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола.

Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки выполнялась однократно с помощью компьютерного томографа *Aqwilion Toshiba 16* (Япония).

Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Статистическая обработка проводилась с применением статистического программирования на языке R и с помощью программы *Microsoft Office Excel (2018)* (Microsoft, США). Нормальность распределения проверялась с применением критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство количественных параметров оказалось распределено по закону, отличному от нормального, то для дальнейшего описания и сравнений использовался непараметрический подход. Описание количественных данных проводилось в виде медианы (*Me*), верхнего и нижнего квартилей в виде *Me (1Q; 3Q)*. Описание качественных признаков приводилось в форме абсолютных и относительных частот с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). При сравнении групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 Пирсона, по качественным бинарным признакам – двусторонний точный критерий Фишера. При сравнении по количественным признакам двух независимых групп применялся критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ВИЧ-положительные и ВИЧ-негативные пациенты с ХОБЛ значительно различались по возрасту и ИМТ (ВИЧ-положительные пациенты были моложе, у них отмечены более низкие показатели ИМТ) (рис. 1).

У ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ по сравнению с ВИЧ-негативными одышка была более выраженной ($p < 0,001$) (табл. 1). У 70 % (95%-ный ДИ – 59–79 %) ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ отмечена сильная одышка (3 балла по mMRC), у 61 % (95%-ный ДИ – 50–71 %) ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ степень выраженности одышки была умеренной (2 балла по mMRC). Степень выраженности одышки была выше у ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,001$) пациентами подгрупп «молодой» и «старой» ХОБЛ.

На основании оценки по САТ (сумма баллов) при поступлении пациенты были распределены на 3 группы, согласно [22]:

- низкая (0–10 баллов);
- средняя (11–20 баллов);
- высокая (21–40 баллов).

Таким образом, более выраженные симптомы ХОБЛ по САТ отмечены у ВИЧ-положительных пациентов с ХОБЛ по сравнению с ВИЧ-негативными ($p < 0,001$) (табл. 2). Средний уровень выраженности симптомов ХОБЛ (11–20 баллов) установлен у 42 (53 %) (95%-ный ДИ – 42–63 %) ВИЧ-положительных пациентов, у 47 (59 % (95%-ный ДИ – 48–69 %)) ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ отмечен низкий (≤ 10 баллов) уровень выраженности симптомов.

У 33 (50 %) ВИЧ-положительных больных с «молодой» ХОБЛ (95%-ный ДИ – 38–62 %) отмечены симптомы ХОБЛ средней выраженности, у 19 (61%) (95%-ный ДИ – 44–76 %) ВИЧ-негативных паци-

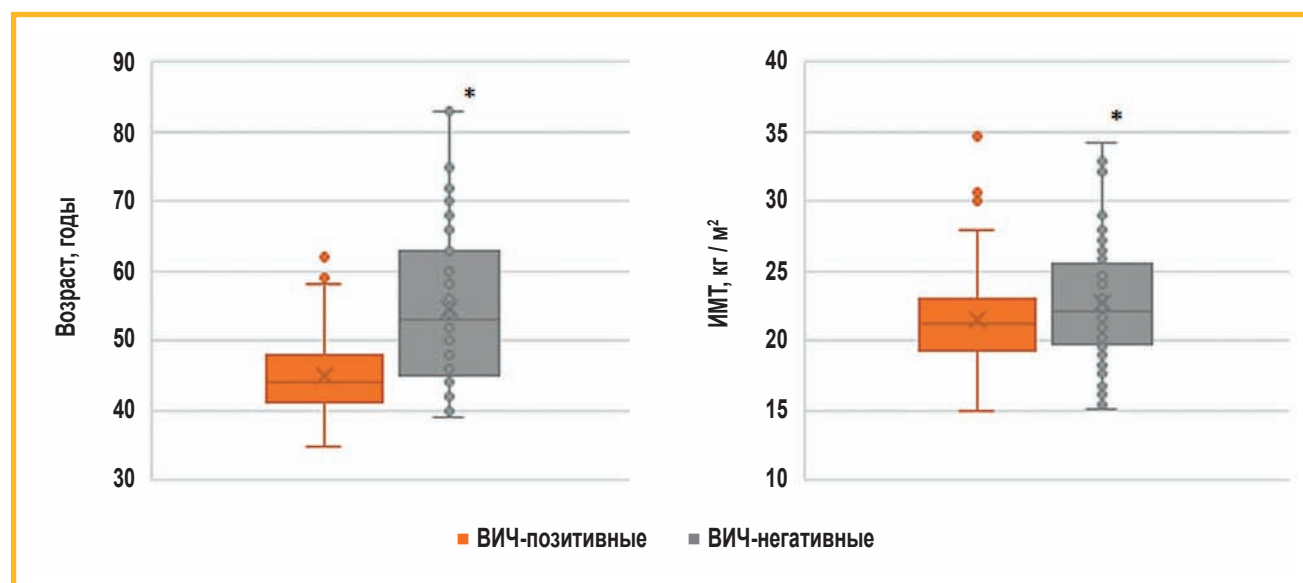


Рис. 1. Показатели возраста и индекса массы тела в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов (медиана, интерквартильный размах, максимум и минимум)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИМТ – индекс массы тела; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Figure 1. Age and BMI values in the groups of HIV-positive and HIV-negative patients (medians, interquartile range, maximum and minimum)

Note: HIV – human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

Таблица 1
Выраженность одышки у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
Severity of dyspnea in the HIV-positive and HIV-negative patients with chronic obstructive pulmonary disease

Степень одышки	Группа пациентов				p
	ВИЧ-негативные, n = 80		ВИЧ-положительные, n = 80		
	n (%)	95%-ный ДИ, %	n (%)	95%-ный ДИ, %	
I	3 (4)	1–10	0 (0)	0–5	< 0,001*
II	49 (61)	50–71	17 (21)	14–31	
III	26 (33)	23–43	56 (70)	59–79	
IV	2 (3)	0–9	7 (9)	4–17	
Me (Q1; Q3)	1 (1; 2)		2 (2; 2)		< 0,001*

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ДИ – доверительный интервал; Me – медиана; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Note: HIV, human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

Таблица 2
Степень выраженности симптомов хронической обструктивной болезни легких в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов

Table 2
The severity of chronic obstructive pulmonary disease symptoms in the groups of HIV-positive and HIV-negative patients

Выраженность симптомов ХОБЛ по САТ, баллы	Группа пациентов				p
	ВИЧ-негативные, n = 80		ВИЧ-положительные, n = 80		
	n (%)	95%-ный ДИ, %	n (%)	95%-ный ДИ, %	
1 (низкая)	47 (59)	48–69	28 (35)	25–46	< 0,001*
2 (средняя)	18 (23)	15–33	42 (53)	42–63	
3 (высокая)	15 (19)	12–29	10 (13)	7–22	

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САТ (COPD Assessment Test™) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; ДИ – доверительный интервал; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Note: HIV, human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

ентов с ХОБЛ – низкая выраженность симптомов ($p = 0,032$).

Средний уровень выраженности симптомов ХОБЛ установлен у 9 (64 %) пациентов со «старой» ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией (95%-ный ДИ – 39–84 %); у 28 (57 %) (95%-ный ДИ – 43–70 %) ВИЧ-негативных пациентов с ХОБЛ отмечен низкий уровень выраженности симптомов ($p < 0,012$).

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD была значимо выше у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными лицами общей выборки ($p = 0,001$) (табл. 3):

- класса В – у 38 (48 %) (95%-ный ДИ – 37–58 %) ВИЧ-положительных пациентов;
- класса А – у 35 (44 %) (95%-ный ДИ – 33–55 %) ВИЧ-негативных лиц.

У 30 (45 %) (95%-ный ДИ – 34–57 %) ВИЧ-положительных пациентов с «молодой» ХОБЛ степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классу В, у 14 (45 %) (95%-ный ДИ – 29–62%) ВИЧ-негативных пациентов – классу А ($p = 0,017$).

У 8 (57 %) (95%-ный ДИ – 33–79 %) ВИЧ-положительных пациентов со «старой» ХОБЛ степень тяжести ХОБЛ по GOLD соответствовала классу В, у 21 (43 %) (95%-ный ДИ – 30–57 %) – классу А ($p = 0,041$).

При исследовании легочной функции показатель ОФВ₁ в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов, а также в подгруппах пациентов с ХОБЛ в возрасте до 50 и старше 50 лет значимо не различался.

По индексу Генслера различий также не обнаружено, однако были выявлены различия при сравнении подгрупп ВИЧ-негативных больных с «молодой» и «старой» ХОБЛ ($p = 0,004$) – у пациентов со «старой» ХОБЛ установлено меньшее значение индекса Генслера.

По количеству CD4-лимфоцитов и содержанию CD4-клеток в 1 мкл ($p < 0,001$) ВИЧ-положительные пациенты с низкой вирусной нагрузкой (≤ 40 копий / мл) существенно отличались от ВИЧ-положительных пациентов с высокой вирусной нагрузкой (> 40 копий / мл) – 23 % (14,5; 35,25 %) vs 10 % (6,5; 19 %) кл. / мкл и 358 (209,5; 489,25) vs 127 (54; 321,5) кл. / мкл соответственно (рис. 2).

По индексу Генслера среди ВИЧ-положительных пациентов с низкой и высокой вирусной нагрузкой различий ни в общей группе, ни в подгруппах с «молодой» и «старой» ХОБЛ ($p > 0,05$) не обнаружено. В группе ВИЧ-положительных пациентов, принимавших и не принимавших АРВТ, различия в выраженности

Таблица 3
Степень тяжести хронической обструктивной болезни легких в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов

Table 3
Severity of chronic obstructive pulmonary disease in the groups of HIV-positive and HIV-negative patients

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD	Группа пациентов				p
	ВИЧ-негативные, n = 80		ВИЧ-положительные, n = 80		
	n (%)	95%-ный ДИ	n (%)	95%-ный ДИ	
A	35 (44)	33–55	13 (16)	10–26	0,001*
B	26 (33)	23–43	38 (48)	37–58	
E	19 (24)	16–34	29 (36)	27–47	

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Note: HIV, human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

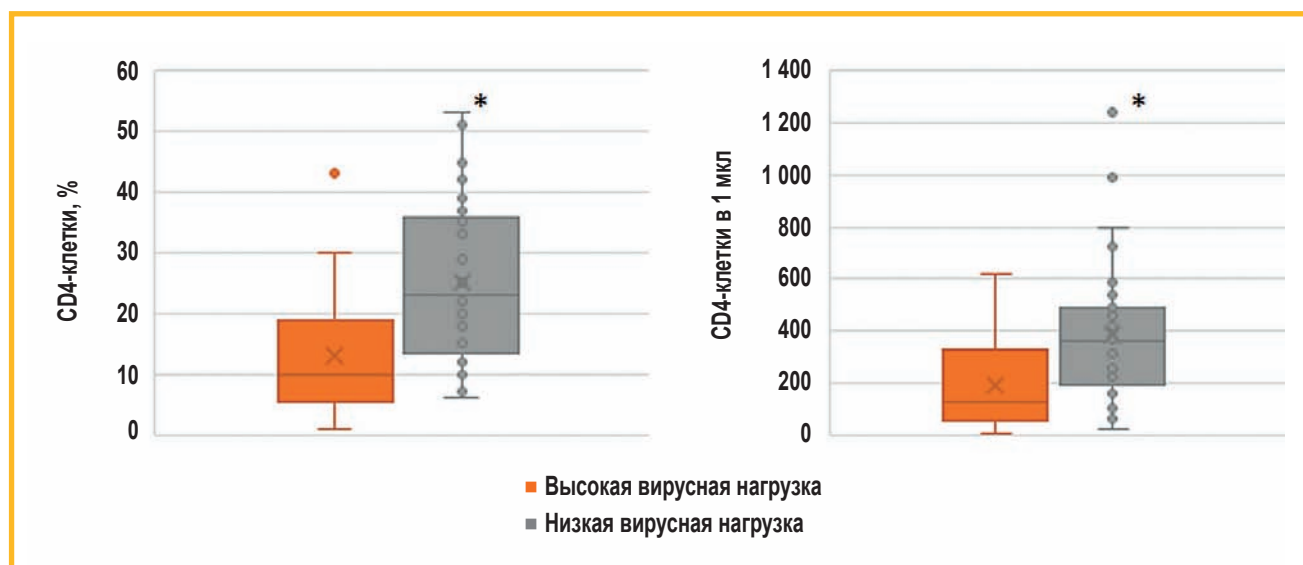


Рис. 2. Содержание CD4-клеток (доля от количества лимфоцитов, % и в 1 мкл) в подгруппах ВИЧ-положительных пациентов с высокой и низкой вирусной нагрузкой (медиана, интерквартильный размах, максимум и минимум)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Figure 2. CD4 cell count (as % of lymphocytes and in 1 µl) in the subgroups of HIV-positive patients with high and low viral load (median, interquartile range, maximum and minimum)

Note: HIV – human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

обструкции по индексу Генслера также не выявлено ($p > 0,05$).

У ВИЧ-положительных пациентов, получавших АРВТ, относительное и абсолютное содержание CD4-лимфоцитов было значительно выше такового у ВИЧ-положительных пациентов, не принимавших АРВТ, – 22 % (13; 33 %) vs 8 % (5; 18,25 %) кл. / мкл ($p < 0,001$) и 324 (151,75; 468,75) vs 115 (53; 303) кл. / мкл ($p = 0,001$) соответственно, однако при этом вирусная нагрузка была значительно ниже – 40 (40; 40) vs 73547 (20008,5; 451381,8) кл. / мкл ($p < 0,001$) (рис. 3).

Обсуждение

Обычно ХОБЛ на фоне ВИЧ-инфекции и туберкулеза диагностируется у лиц старше 60 лет. Однако у некоторых лиц диагноз устанавливается в возрасте 50 лет или моложе [12, 13]. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией неинфекционные заболевания легких чаще возникают

в более молодом возрасте, чем у ВИЧ-неинфицированных лиц, при этом число случаев заболевания увеличивается, особенно в возрастной группе 30–49 лет [14]. Появился термин «молодая ХОБЛ», а совсем недавно *F.J. Martinez et al.* предложен новый термин – «ранняя ХОБЛ» [15]. У пациентов с «молодой ХОБЛ» и низкими показателями легочной функции установлен более высокий риск развития сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, туберкулез, ВИЧ-инфекция) – примерно на 10 лет раньше, чем у лиц с нормальной легочной функцией [16].

С развитием ХОБЛ связано множество этиологических факторов (низкий ИМТ, низкий уровень образования и т. д.), которые могут подвергнуть взрослых риску развития ХОБЛ в более раннем возрасте [17]. Курение сигарет и воздействие загрязняющих факторов окружающей среды, ВИЧ-инфекция и туберкулез являются важными факторами риска развития ХОБЛ у пациентов в возрасте 40–50 лет [18, 19].

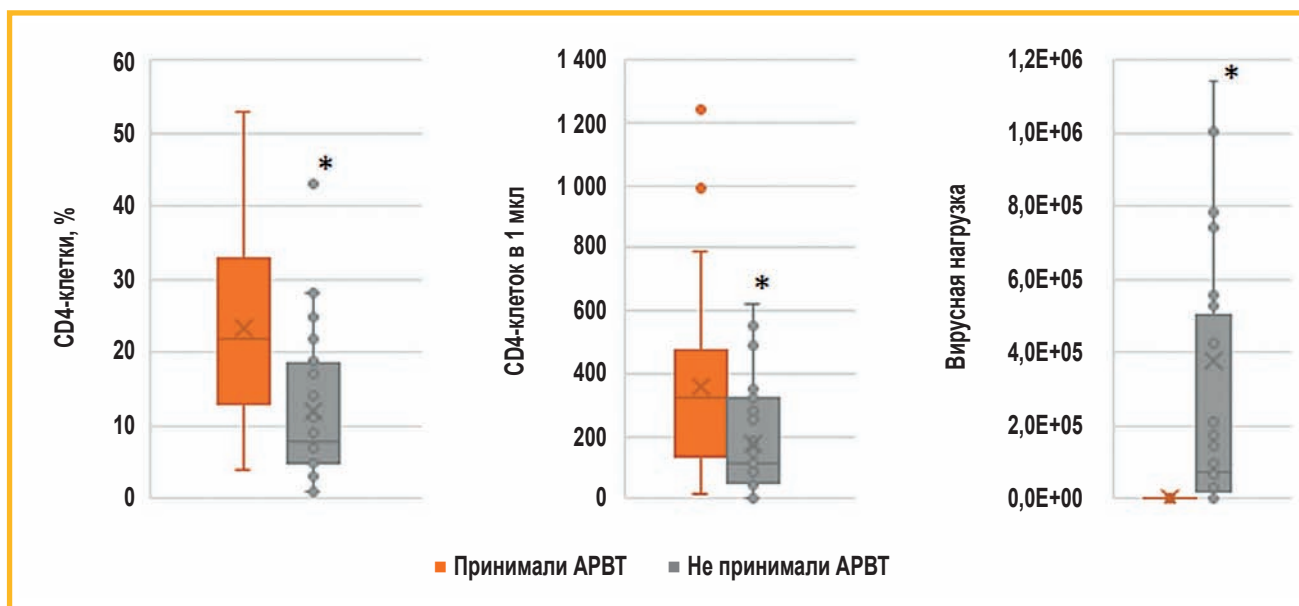


Рис. 3. Содержание CD4-клеток (доля от количества лимфоцитов, % и в 1 мкл) и степень вирусной нагрузки в подгруппах ВИЧ-позитивных пациентов, принимавших и не принимавших антиретровирусную терапию (медиана, интерквартильный размах, максимум и минимум)

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; АРВТ – антиретровирусная терапия; * – $p < 0,05$ (различия статистически значимы).

Figure 3. CD4 cell count (as a percentage of lymphocytes and in 1 μ l) and viral load in subgroups of HIV-positive patients who received and did not receive antiretroviral therapy (medians, interquartile range, maximum and minimum)

Note: HIV – human immunodeficiency virus; *, $p < 0.05$ (the differences are statistically significant).

Как известно, симптомы, связанные с обструкцией дыхательных путей, включая одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, играют важную роль при оценке степени тяжести заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХОБЛ [5]. У ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ наблюдается повышенный риск обострений ХОБЛ [20], более выражены одышка, хронический кашель и продукция слизи [21].

Лучшим методом оценки тяжести заболевания, эффективности лечения и определения прогноза у ВИЧ-позитивных пациентов с ХОБЛ является САТ [22, 23]. Показано, что у ВИЧ-позитивных пациентов наблюдаются более выраженные симптомы по САТ.

Критериями диагностики ХОБЛ у больных ТЛ на фоне ВИЧ-инфекции являются следующие:

- наличие факторов риска, в частности курение (индекс курения > 10 пачко-лет);
- возраст старше 40 лет;
- клинические симптомы (кашель с отделением мокроты, одышка, хрипы), возникшие до выявления ТЛ;
- постбронходилатационный индекс Генслера $< 0,7$.

Поскольку клиническая симптоматика и обструктивные нарушения легочной вентиляции могут быть при туберкулезе и без ХОБЛ, для диагностики необходимо установить наличие следующих факторов:

- ХОБЛ, установленная до выявления туберкулеза;
- симптомы ХОБЛ и снижение показателей легочной вентиляции по обструктивному типу при исключении других причин ХОБЛ, в частности, специфического, параспецифического бронхита, выраженных фиброзных, деструктивных и цирротических посттуберкулезных изменений в легких, отсутствие бронхиальной астмы и других заболе-

ваний, характеризующихся хронической обструкцией дыхательных путей [24].

С повышенным риском развития ХОБЛ связаны ВИЧ-инфекция и ТЛ [25]. Известно, что ВИЧ-инфекция является независимым фактором риска снижения показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ с поправкой на курение и другие факторы риска [26, 27]. При наличии хронического и рецидивирующего воспаления снижается местный иммунитет в бронхолегочной системе, что создает условия для внедрения микобактерий и развития специфического воспаления [28, 29].

Хроническая табачная интоксикация при ВИЧ-инфекции усиливает активность воспаления ХОБЛ. Это связано с тем, что длительное и прогрессирующее течение ТЛ и ХОБЛ ассоциируется с более высоким уровнем маркеров неспецифического воспаления и значительными изменениями ферментной обеспеченности клеток, ведущими к формированию хронической гипоксии. Продукты табачного дыма имеют разнонаправленное дозозависимое воздействие на слизистую бронхов, эндотелий сосудов и интерстиций легких. В результате этого изменяются функциональная активность эндотелия, метаболическая активность тромбоцитов, провоспалительная активность ферментов. Табачный дым непосредственно воздействует на эндотелиоциты и способствует высвобождению медиаторов воспаления [30].

Как известно, ТЛ и ВИЧ-инфекции вызывают нарушение функции легких, проявляющееся бронхообструктивным синдромом [31]. Основными патогенетическими факторами, способствующими развитию ХОБЛ, служат мета- и посттуберкулезный пневмосклероз с нарушением архитектоники легоч-

ной ткани, деформацией бронхов, образованием цилиндрических бронхоэктазов, что сопровождается нарушением системы местной защиты и развитием вторичного воспаления [32].

Известно, что недостаточный контроль над ВИЧ-инфекцией (низкий уровень CD4-клеток, высокая вирусная нагрузка) является фактором риска нарушения функции легких, которое может проявляться низкими значениями ОФВ₁, ФЖЕЛ, ограничением воздушного потока (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,70) и уменьшением диффузионной способности легких [33, 34]. Также известно, что уровень CD4-клеток < 200 кл. / мкл связан с большей выраженностью эмфиземы легких по данным рентгенологического исследования [35].

Учитывая роль хронического воспаления при ВИЧ-инфекции, прямого воздействия белков ВИЧ и иммуносупрессии, можно предполагать, что отсутствие эффективного лечения ВИЧ-инфекции оказывает отрицательное влияние на формирование и течение ХОБЛ. Имеются сведения о том, что при плохом контроле над ВИЧ-инфекцией ухудшаются показатели легочной функции и ускоряется снижение функции легких примерно на 55–75 мл в год [27]. Независимым фактором снижения функции легких является плохой контроль над ВИЧ-инфекцией, а основным фактором риска развития обострения ХОБЛ – выраженная ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия (количество CD4-лимфоцитов < 200 кл. / мкл) [25]. Фактором, ассоциированным с развитием обострения ХОБЛ у ВИЧ-позитивных пациентов, являются не количество CD4-лимфоцитов, а исходно низкие показатели ОФВ₁ и высокая вирусная нагрузка [17].

Конечной целью АРВТ является подавление вируса до неопределяемого уровня и, таким образом, восстановление количества CD4-клеток для улучшения клинических результатов у пациентов и предотвращения передачи ВИЧ, поскольку радикальной терапии ВИЧ не существует [34]. Иммунологические и вирусологические ответы помогают определить необходимость внесения каких-либо изменений в схему лечения для лучшего управления состоянием здоровья ВИЧ-позитивных пациентов. Адекватный ответ CD4-клеток состоит в увеличении на 50–150 кл. / мм³ в год с ускоренным ответом в первые 3 мес. после начала лечения [36].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ, при наличии мониторинга вирусной нагрузки и стабильном состоянии пациентов на АРВТ мониторинг CD4-клеток можно прекратить, когда количество CD4-клеток превысит 350 кл. / мм³, а вирусная нагрузка составит < 1 000 копий на 1 мл (при одновременном проведении обоих тестов) [37]. Однако количество CD4-клеток обеспечивает наилучшее прямое измерение иммунного статуса пациента и риска оппортунистических инфекций, оно остается важным тестом в отношении принятия диагностических решений, особенно для пациентов с прогрессирующим течением ВИЧ [38]. При использовании количества CD4-клеток можно выявить лиц с невосприимчивым иммунитетом среди пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, что может быть дополнительным инструментом для врачей при оценке ответа на АРВТ [39].

Заключение

Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции наблюдаются более тяжелое течение ХОБЛ и более выраженные клинические симптомы (одышка, снижение массы тела, обструктивные нарушения легочной вентиляции). У пациентов с ХОБЛ с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, выявлены более высокие показатели уровня CD4-клеток по сравнению с лицами, не получающими АРВТ. Полученные данные могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии ВИЧ-инфекции на тяжесть течения и прогноз у пациентов с ХОБЛ и ТЛ.

Литература

1. Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00561-0.
2. World Health Organization. World health statistics 2015. Geneva: WHO Press; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240694439>
3. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B.G. et al. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (6): 671–680. DOI: 10.1164/rccm.201908-1644OC.
4. Byanova K., Kunisaki K.M., Vasquez J., Huang L. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 71–87. DOI: 10.1080/17476348.2021.1848556.
5. Kamenar K., Hossen S., Gupte A.N. et al. Previous tuberculosis disease as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis of multicountry, population-based studies. *Thorax.* 2021; 77 (11): 1088–1097. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216500.
6. UNAIDS. Global HIV/AIDS statistics – Fact sheet 2023. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/global-hiv-aids-statistics-fact-sheet-2023> [Accessed: February 23, 2019].
7. Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe.* 2023; 4 (1): e20. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.
8. Makinson A., Hayot M., Eymard-Duvernay S. et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. *AIDS.* 2018; 32 (2): 227–232. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001691.
9. 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/>
10. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
11. Konstantinidis I., Crothers K., Kunisaki K.M. et al. HIV-associated lung disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023; 9 (1): 39. DOI: 10.1038/s41572-023-00450-5.
12. Diaz P.T., King M.A., Pakht A. et al. Increased susceptibility to emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (2): 369–372. DOI: 10.7326/0003-4819-132-5-200003070-00006.
13. Pérez-Padilla R. Would widespread availability of spirometry solve the problem of underdiagnosis of COPD. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (1): 4. DOI: 10.5588/ijtld.15.0893.
14. Maitre T., Cottinet J., Beltramo G. et al. Increasing burden of non-infectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800359. DOI: 10.1183/13993003.00359-2018.
15. Martinez F.J., Han M.K., Allinson J.P. et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): 1540–1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
16. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.

17. Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J. et al. HIV infection is associated with an increased risk of exacerbation of COPD. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019; 69 (1): 68–74. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000552.
18. Siddharthan T., Grigsby M., Morgan B. et al. Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda. *Bull. World Health Organ.* 2019; 97 (5): 318–327. DOI: 10.2471/BLT.18.216523.
19. Kayongo A., Wosu A.C., Naz T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence and associated factors in a setting of well-controlled HIV, a cross-sectional study. *COPD.* 2020; 17 (3): 297–305. DOI: 10.1080/15412555.2020.1769583.
20. Brown J., Roy A., Harris R. et al. Respiratory symptoms in people living with HIV and the effect of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2017; 72 (4): 355–366. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208657.
21. Triplett M., Attia E., Akgun K. et al. The differential impact of emphysema on respiratory symptoms and 6-minute walk distance in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2017; 74 (1): e23–29. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001133.
22. De la Rosa Carrillo D., Oliveira C., García-Clemente M. et al. COPD assessment test in bronchiectasis: minimum clinically important difference and psychometric validation: a prospective study. *Chest.* 2020; 157 (4): 824–833. DOI: 10.1016/j.chest.2019.08.1916.
23. Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 29–35. DOI: 10.1183/09031936.00177210.
24. Кравец С.Л., Ханин А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов с легочным туберкулезом. В кн.: Медицина XXI века: сборник VI научно-практической конференции молодых ученых. Новокузнецк; 2016: 60–62.
25. Depp T.B., McGinnis K.A., Kremer K. et al. Risk factors associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected and uninfected patients. *AIDS.* 2016; 30 (3): 455–463. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000940.
26. Ronit A., Lundgren J., Afzal S. et al. Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. *Thorax.* 2018; 73 (5): 431–438. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211079.
27. Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 583–592. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7.
28. Gingo M.R., Morris A., Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2013; 34 (2): 273–282. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.02.002.
29. Di Stefano A., Dossena F., Gnemmi I. et al. Decreased humoral immune response in the bronchi of rapid decliners with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 200. DOI: 10.1186/s12931-022-02125-3.
30. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением. *Пульмонология.* 2014; (6): 25–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-25-32.
31. Auld S.C., Kornfeld H., Maenetje P. et al. Pulmonary restriction predicts long-term pulmonary impairment in people with HIV and tuberculosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 19. DOI: 10.1186/s12890-020-01368-4.
32. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины.* 2017 (6): 60–70. DOI: 10.20969/vskm.2017.10(6).60-70.
33. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
34. Chimukangara B., Lessells R.J., Rhee S.Y. et al. Trends in pretreatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naive adults in South Africa, 2000–2016: a pooled sequence analysis. *EClinicalMedicine.* 2019; 9: 26–34. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.03.006.
35. Triplett M., Attia E.F., Akgun K.M. et al. A low CD4/CD8 ratio in peripheral blood is associated with pulmonary emphysema in HIV. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170857. DOI: 10.1371/journal.pone.0170857.
36. Collier D.A., Monit C., Gupta R.K. The impact of HIV-1 drug escape on the global treatment landscape. *Cell Host Microbe.* 2019; 26 (1): 48–60. DOI: 10.1016/j.chom.2019.06.010.
37. Drain P.K., Dorward J., Violette L.R. et al. Point-of-care HIV viral load testing combined with task shifting to improve treatment outcomes (STREAM): findings from an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020; 7 (4): e229–237. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30402-3.
38. Sadiq U., Shrestha U., Guzman N. Prevention of opportunistic infections in HIV/AIDS. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345/>
39. Nacher M., Huber F., Adriouch L. et al. Temporal trend of the proportion of patients presenting with advanced HIV in French Guiana: stuck on the asymptote? *BMC Res. Notes.* 2018; 11 (1): 831. DOI: 10.1186/s13104-018-3944-y.

Поступила: 22.09.24
Принята к печати: 12.11.24

References

1. Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00561-0.
2. World Health Organization. World health statistics 2015. Geneva: WHO Press; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240694439>
3. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B.G. et al. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (6): 671–680. DOI: 10.1164/rccm.201908-1644OC.
4. Byanova K., Kunisaki K.M., Vasquez J., Huang L. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021; 15 (1): 71–87. DOI: 10.1080/17476348.2021.1848556.
5. Kamenar K., Hossen S., Gupte A.N. et al. Previous tuberculosis disease as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional analysis of multicountry, population-based studies. *Thorax.* 2021; 77 (11): 1088–1097. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216500.
6. UNAIDS. Global HIV/AIDS statistics – Fact sheet 2023. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/global-hiv-aids-statistics-fact-sheet-2023> [Accessed: February 23, 2019].
7. Bagechi S. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe.* 2023; 4 (1): e20. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.
8. Makinson A., Hayot M., Eymard-Duvernay S. et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. *AIDS.* 2018; 32 (2): 227–232. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001691.
9. 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/>
10. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
11. Konstantinidis I., Crothers K., Kunisaki K.M. et al. HIV-associated lung disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023; 9 (1): 39. DOI: 10.1038/s41572-023-00450-5.
12. Diaz P.T., King M.A., Pakht A. et al. Increased susceptibility to emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (2): 369–372. DOI: 10.7326/0003-4819-132-5-200003070-00006.
13. Pérez-Padilla R. Would widespread availability of spirometry solve the problem of underdiagnosis of COPD. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (1): 4. DOI: 10.5588/ijtld.15.0893.
14. Maitre T., Cottenet J., Beltramo G. et al. Increasing burden of non-infectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800359. DOI: 10.1183/13993003.00359-2018.
15. Martinez F.J., Han M.K., Allinson J.P. et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): 1540–1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
16. Agustí A., Noell G., Brugada J., Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (12): 935–945. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4.
17. Lambert A.A., Kirk G.D., Astemborski J. et al. HIV infection is associated with an increased risk of exacerbation of COPD. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019; 69 (1): 68–74. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000552.

18. Siddharthan T., Grigsby M., Morgan B. et al. Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda. *Bull. World Health Organ.* 2019; 97 (5): 318–327. DOI: 10.2471/BLT.18.216523.
19. Kayongo A., Wosu A.C., Naz T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence and associated factors in a setting of well-controlled HIV, a cross-sectional study. *COPD.* 2020; 17 (3): 297–305. DOI: 10.1080/15412555.2020.1769583.
20. Brown J., Roy A., Harris R. et al. Respiratory symptoms in people living with HIV and the effect of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2017; 72 (4): 355–366. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208657.
21. Triplett M., Attia E., Akgun K. et al. The differential impact of emphysema on respiratory symptoms and 6-minute walk distance in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2017; 74 (1): e23–29. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001133.
22. De la Rosa Carrillo D., Oliveira C., García-Clemente M. et al. COPD assessment test in bronchiectasis: minimum clinically important difference and psychometric validation: a prospective study. *Chest.* 2020; 157 (4): 824–833. DOI: 10.1016/j.chest.2019.08.1916.
23. Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 29–35. DOI: 10.1183/09031936.00177210.
24. Kravets S.L., Khanin A.L. [Chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis]. In: [Medicine of the XXI century: digest of the VI scientific and practical conference of young scientists]. Novokuznetsk; 2016: 60–62 (in Russian).
25. Depp T.B., McGinnis K.A., Kremer K. et al. Risk factors associated with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected and uninfected patients. *AIDS.* 2016; 30 (3): 455–463. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000940.
26. Ronit A., Lundgren J., Afzal S. et al. Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. *Thorax.* 2018; 73 (5): 431–438. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211079.
27. Drummond M.B., Kirk G.D. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 583–592. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7.
28. Gingo M.R., Morris A., Crothers K. Human immunodeficiency virus-associated obstructive lung diseases. *Clin. Chest Med.* 2013; 34 (2): 273–282. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.02.002.
29. Di Stefano A., Dossena F., Gnemmi I. et al. Decreased humoral immune response in the bronchi of rapid decliners with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 200. DOI: 10.1186/s12931-022-02125-3.
30. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P. et al. [Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 25–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-25-32 (in Russian).
31. Auld S.C., Kornfeld H., Maenetje P. et al. Pulmonary restriction predicts long-term pulmonary impairment in people with HIV and tuberculosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 19. DOI: 10.1186/s12890-020-01368-4.
32. Khanin AL, Kravets SL. [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: the latest problem in real clinical practice (review)]. 2017; 10 (6): 60–70. DOI: 10.20969/vskm.2017.10(6).60-70 (in Russian).
33. Singhvi D., Bon J., Morris A. Obstructive lung disease in HIV-phenotypes and pathogenesis. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2019; 16 (4): 359–369. DOI: 10.1007/s11904-019-00456-3.
34. Chimukangara B., Lessells R.J., Rhee S.Y. et al. Trends in pretreatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naive adults in South Africa, 2000–2016: a pooled sequence analysis. *EClinicalMedicine.* 2019; 9: 26–34. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.03.006.
35. Triplett M., Attia E.F., Akgun K.M. et al. A low CD4/CD8 ratio in peripheral blood is associated with pulmonary emphysema in HIV. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170857. DOI: 10.1371/journal.pone.0170857.
36. Collier D.A., Monit C., Gupta R.K. The impact of HIV-1 drug escape on the global treatment landscape. *Cell Host Microbe.* 2019; 26 (1): 48–60. DOI: 10.1016/j.chom.2019.06.010.
37. Drain P.K., Dorward J., Violette L.R. et al. Point-of-care HIV viral load testing combined with task shifting to improve treatment outcomes (STREAM): findings from an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020; 7 (4): e229–237. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30402-3.
38. Sadiq U., Shrestha U., Guzman N. Prevention of opportunistic infections in HIV/AIDS. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345/>
39. Nacher M., Huber F., Adriouch L. et al. Temporal trend of the proportion of patients presenting with advanced HIV in French Guiana: stuck on the asymptote? *BMC Res. Notes.* 2018; 11 (1): 831. DOI: 10.1186/s13104-018-3944-y.

Received: September 22, 2024

Accepted for publication: November 12, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Тлаис Хадис – аспирант кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: tlais88@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1034-3724>)

Hadi Tlais, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, 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) 965-45-20; e-mail: tlais88@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1034-3724>)

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., профессор кафедры факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Eldar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of the Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, 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) 965-45-20; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Княжеская Надежда Павловна – к. м. н., доцент, заведующая учебной частью кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Nadezhda P. Kniajeskaia, Candidate of Medicine, Head of the Academic Department of the Pulmonology Department, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Щельякина Светлана Павловна – к. м. н., доцент, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А.Гаспаряна Медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-54-78, e-mail: svetlanath@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>)

Svetlana P. Shchelykalina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, S.A.Gasparyan Department of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biological 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.: (495) 434-54-78, e-mail: svetlanath@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8949>)

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-09-27; 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 Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, 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) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Тлаис Х. – сбор материала, разработка дизайна исследования, написание текста статьи

Анаев Э.Х. – разработка концепции исследования, интерпретация полученных данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Княжеская Н.П. – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Щелькалина С.П. – статистический анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста

Белевский А.С. – утверждение итогового варианта текста рукописи

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

Authors Contribution

Tlais H. – data collection, development of the research design, writing the text of the article

Anaev E.Kh. – development of the research concept, interpretation of the obtained data, editing of the text, approval of the final version of the manuscript

Kniajeskaia N.P. – editing of the text, approval of the final version of the manuscript

Shchelykalina S.P. – statistical analysis and interpretation of the obtained data, editing of the text

Belevskiy A.S. – approval of the final version of the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Регистр как инструмент мониторинга эффективности иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики

В.В.Наумова¹ ✉, Д.В.Киселева¹, К.А.Зыков^{2,3}, Е.К.Бельтюков¹, Е.С.Клячина¹, И.О.Никифорова¹, П.А.Суворков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Регистры являются уникальным и универсальным механизмом группового и индивидуального подхода к ведению пациентов, в т. ч. с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), нуждающихся в таргетной терапии. Целью исследования явилась оценка клинико-организационного потенциала регистра больных ТБА как инструмента группового и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков бронхиальной астмы (БА), коморбидных заболеваний и мониторинга иммунобиологической терапии (ИБТ) (на примере анти-IgE-терапии) у больных ТБА в Свердловской области. **Материалы и методы.** Предметом исследования явился Территориальный регистр больных ТБА Свердловской области (далее – Регистр). Оценка эффективности работы Регистра проводилась по клинико-организационным показателям, включая мониторинг эффективности 3-летней анти-IgE-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом. **Результаты.** С 2016 по 2023 г. включительно в Регистр введены больные ТБА ($n = 198$). По результатам анализа данных Регистра разработаны схемы фенотипирования ТБА и выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии, фенотипирования и выбора таргетного препарата при Т2-воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. За 3 года анти-IgE-терапии омализумабом оценка по результатам теста контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) увеличилась с 9,0 до 19,5 балла, доля пациентов, у которых БА контролируется частично и хорошо, увеличилась в 13,89 раза, частота обострений снизилась на 71,43 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду увеличился на 17,91 %, доля пациентов, нуждающихся в системных глюкокортикостероидах, снизилась на 83,32 %. **Заключение.** Установлено, что клинико-организационный потенциал Регистра больных ТБА как способ описания и систематизации признаков БА, коморбидных заболеваний, мониторинга эффективности и безопасности ИБТ достаточно высок. У больных ТБА с аллергическим компонентом продемонстрирована статистически значимая эффективность 3-летней анти-IgE-терапии.

Ключевые слова: регистр, тяжелая бронхиальная астма, омализумаб, долгосрочная эффективность омализумаба, мониторинг иммунобиологической терапии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Форма Регистра и форма информированного добровольного согласия для включения пациентов в Регистр одобрена Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 8 от 25.10.19). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 8 от 20.11.20).

Благодарности. Статья опубликована при информационной поддержке Акционерного общества «Генериум».

© Наумова В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Наумова В.В., Киселева Д.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Клячина Е.С., Никифорова И.О., Суворков П.А. Регистр как инструмент мониторинга эффективности иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 832–844. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-832-844

Registry as a tool for monitoring effectiveness of immunobiological therapy for severe asthma in real clinical practice

Veronika V. Naumova¹ ✉, Darina V. Kiseleva¹, Kirill A. Zykov^{2,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Ekaterina S. Klyachina¹, Irina O. Nikiforova¹, Petr A. Suvorkov¹

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

Registry is a unique and universal mechanism for group and individual approaches to managing patients, including those with severe asthma (SA) who require targeted therapy. **The aim** is to evaluate the clinical and organizational potential of the SA patient registry as a tool for group and individual approaches to patient management, as a way to describe and systematize the signs of bronchial asthma, comorbid diseases, and monitoring immunobiological therapy (using anti-IgE therapy as an example) in patients with SA in Sverdlovsk region. **Methods.** The subject of the study was the Territorial Registry of Patients with SA of the Sverdlovsk region. The registry effectiveness was assessed based on the clinical and organizational indicators, including monitoring the effectiveness of 3-year anti-IgE therapy in patients with SA with an allergic component. **Results.** From 2016 to 2023, both inclusive, 198 patients with SA were entered into the registry. Analysis of the registry data allowed us to develop a scheme for SA phenotyping and selecting the 1st and 2nd line targeted drugs and a scheme for phenotyping and selecting a targeted drug for T2 inflammatory nasal diseases. Over 3 years of anti-IgE therapy with omalizumab, the ACT test increased from 9.00 to 19.50 points, the proportion of patients with partial and good asthma control increased by 13.89 times, the frequency of exacerbations decreased by 71.43%, FEV1 increased by 17.91%, and the proportion of patients requiring systemic corticosteroids decreased by 83.32%. **Conclusion.** The registry of SA patients has high clinical and organizational potential to describe and systematize the signs of bronchial asthma, comorbid diseases, and monitor the effectiveness and safety of immunobiological therapy. The 3-year anti-IgE therapy demonstrates statistically significant effectiveness in patients with SA with an allergic component.

Key words: registry, severe asthma, omalizumab, long-term efficacy of omalizumab, monitoring of immunobiological therapy

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

Funding. There was no sponsorship support for the study.

Ethical review. The registry layout and the informed voluntary consent form for inclusion of patients in the registry were approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.8 dated October 25, 2019). The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (No.8 dated November 11, 2020).

Acknowledgments. The article was published with the information support of JSC “Generium”.

© Naumova V.V. et al., 2024

For citation: Naumova V.V., Kiseleva D.V., Zykov K.A., Belyukov E.K., Klyachina E.S., Nikiforova I.O., Suvorov P.A. Registry as a tool for monitoring effectiveness of immunobiological therapy for severe asthma in real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 832–844 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-832-844

В настоящее время лечение больных бронхиальной астмой (БА) регламентировано отечественными и международными клиническими рекомендациями [1, 2]. Ведение пациентов в рамках программы лечения и профилактики БА, включая ступенчатый принцип и оценку эффективности лечения, детализировано, а подход к ведению каждого отдельного больного БА персонализирован. При решении вопроса об оценке эффективности новых методов лечения инициируются клинические рандомизированные исследования с формированием групп пациентов, однако при внедрении новых препаратов и технологий в реальную клиническую практику требуются другие подходы, предполагающие, с одной стороны, определение групп пациентов со схожими биомаркерами, т. е. определение фенотипов, с другой — определение эффективности новых препаратов и технологий в тех фенотипических группах, для которых они наиболее приемлемы [3].

Оптимальным инструментом, с помощью которого возможно объединить процесс формирования групп пациентов по фенотипам, оценить эффективность терапии в этих группах и динамику клинико-функциональных и лабораторных показателей у каждого конкретного пациента, является регистр [4, 5] — уникальный и универсальный механизм группового и индивидуального подхода к ведению пациентов, применяемый в т. ч. для определения фенотипов T2-воспалительных заболеваний дыхательных путей,

разработки алгоритмов выбора генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и мониторинга эффективности иммунобиологической терапии (ИБТ) тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования явилась оценка клинко-организационного потенциала Территориального регистра больных ТБА Свердловской области (далее — Регистр) как инструмента группового и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков бронхиальной астмы (БА), коморбидных заболеваний и мониторинга ИБТ (на примере анти-IgE-терапии) у больных ТБА в Свердловской области.

Материалы и методы

В наблюдательное ретроспективно-проспективное одноцентровое регистровое исследование были включены больные ТБА.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- включение в Регистр;
- подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточ-

ность III и IV функционального класса, цирроз печени, хроническая болезнь почек С4, 5, подозрение или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез, интерстициальные заболевания легких).

В 2016 г. разработан Территориальный регистр больных ТБА Свердловской области, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Свердловской области от 28.08.19 № 1670-п «О внесении изменений в Приказ от 24.01.14 № 64-п “Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология”». Форма Регистра опубликована ранее [6].

Разработана и утверждена маршрутизация больных ТБА,¹ согласно которой врачи-терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, аллергологи-иммунологи для решения вопроса о таргетной терапии направляли пациентов с ТБА в областные и городские консультативные центры (Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная больница № 2», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 6 г. Екатеринбург», Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»), которые, в свою очередь, представляли пациентов в рамках консилиума ответственному за ведение Регистра больных ТБА главному внештатному специалисту аллергологу-иммунологу Министерства здравоохранения Свердловской области.

В Регистр больных ТБА пациенты набираются ежеквартально с 2016 г. по настоящее время, за исключением случаев «трудной» ТБА. Проведен анализ данных пациентов, включенных в Регистр до IV квартала 2023 г. Оценка фенотипов и мониторинг пациентов проводились по следующим признакам:

- частота обострений БА;
- потребность в системных глюкокортикостероидах (сГКС) и быстродействующих бронхолитических препаратах;
- результаты оценки по тесту контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ); вопросу о качестве жизни больных бронхиальной астмой (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ); опроснику для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции (*22-item SinoNasal Outcome Test* – SNOT-22); визуальной аналоговой шкале;
- вызовы скорой медицинской помощи и госпитализации по причине обострений БА;
- уровень эозинофилов периферической крови;
- показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

Указанные признаки определялись исходно, при включении в Регистр, через 4 и 12 мес. от начала таргетной терапии, далее – каждые 6 мес.

При включении больных ТБА в Регистр проводятся верификация диагноза, фенотипирование ТБА, выбор таргетного препарата и медицинской организации, в которой пациент будет получать ИБТ. Описание организации ИБТ у больных ТБА в Свердловской области и принципы фенотипирования представлены по данным ранее опубликованных материалов [6, 7].

Таргетные препараты назначались больным ТБА согласно инструкциям к препаратам:

- омализумаб вводился подкожно в расчетной дозе каждые 2 или 4 нед.;
- меполизумаб – по 100 мг подкожно 1 раз в 4 нед.;
- реслизумаб – 3 мг / кг внутривенно медленно 1 раз в 4 нед.;
- бенраллизумаб – по 30 мг подкожно каждые 4 нед. (первые 3 инъекции), далее – каждые 8 нед.
- дупилумаб – 600 мг подкожно в стартовой дозе, далее – подкожно по 300 мг 1 раз в 2 нед.

Терапия прекращалась в случае неэффективности или при развитии нежелательных явлений.

Исходы исследования. Целесообразность и эффективность регистрового подхода к ведению пациентов может быть оценена с помощью таких клинико-организационных показателей, как количественный учет пациентов, описание и систематизация признаков ТБА и коморбидных заболеваний, а также возможность статистической обработки данных Регистра с определением информативных фенотипических признаков БА и эффективности применяемых ГИБП.

Клинически конечными точками являлась динамика:

- количества баллов по АСТ;
 - уровней контроля над БА;
 - доли пациентов, нуждавшихся в приеме сГКС;
 - ОФВ₁;
 - SNOT-22 за 3 года анти-IgE-терапии омализумабом.
- Контрольными точками являлись следующие:
- исходный визит;
 - 12-й месяц;
 - 24-й месяц;
 - 36-й месяц.

Данный анализ является продолжением наблюдения за пациентами [8].

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech* v. 4.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Расчет размера выборки не проводился.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых < 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых > 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

¹ Письмо Министерства здравоохранения Свердловской области от 18.06.19 № 03-01-82/6992 «О порядке направления пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на лечение генно-инженерными биологическими препаратами».

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95%-ные ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Для сравнения ≥ 3 связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F-критерия Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении ≥ 3 зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих ≥ 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрейна. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Регистр больных ТБА представляет собой базу данных, сформированную на основе программы *Microsoft Office Excel*, что дает возможность проводить статистический анализ введенных данных пациентов (кластерный, дисперсионный, корреляционный анализ и др.) в любой временной интервал. При этом важен отбор признаков, которые планируются для оценки фенотипов и мониторинга БА и коморбидных заболеваний (аллергический ринит (АР), хронический риносинусит (ХРС), atopический дерматит (АтД) и др.), а также правильное и безошибочное внесение достоверных данных в Регистр.

Каждому больному присвоен идентификационный номер. Массив данных структурирован на вкладках программы в соответствии с типом данных. Всего Регистр содержит 50 вкладок, в каждой по 198 строк. В августе 2023 г. проведена государственная регистрация Регистра как базы данных «Данные по наблюдению за пациентами с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, получающими таргетную терапию»,² которая представляет собой обезличенную совокупность данных больных ТБА и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, получающих ГИБП.

В Российской Федерации в 2016 г. для ИБТ ТБА зарегистрирован и включен в Перечень жизненно не-

обходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) только один ГИБП — омализумаб (анти-IgE препарат). В связи с этим в 2016–2018 гг. отобраны пациенты с аллергической ($n = 8$) и смешанной ($n = 1$) ТБА, получавшие анти-IgE терапию (табл. 1, 2). Кроме больных с atopической ($n = 10$) и смешанной ($n = 2$) ТБА, отобранных для анти-IgE-терапии в 2019 г., инициированы еще 2 больных с неаллергической (эозинофильной) ТБА на получение анти-IL-5-терапии меполизумабом. В 2020 г. (I квартал) в Регистр включены 39 пациентов с ТБА (см. табл. 1). Такое существенное увеличение числа больных связано с несколькими причинами: разгруппировкой клинико-статистических групп, проведенной Территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ТФОМС), что дало возможность медицинским организациям осуществлять таргетную терапию при меньшей финансовой нагрузке. Все ГИБП, зарегистрированные в Российской Федерации для терапии ТБА, были включены в Перечень ЖНВЛП и ИБТ ТБА стала оплачиваться из средств ТФОМС.

Образовательные мероприятия для врачей, проводимые в административных округах Свердловской области, способствовали развитию маршрутизации больных ТБА. Уменьшение числа включенных в Регистр больных ТБА в следующих кварталах 2020 г. было обусловлено ограничительными мерами по профилактике распространения COVID19.

Необходимо отметить, что число введенных в Регистр и инициированных больных в каждом квартале не совпадает (см. табл. 1). Это объясняется временем, которое требуется для налаживания механизмов поставки препаратов дистрибьюторами и закупки лекарств медицинскими организациями. Например, в 1-й год внедрения таргетной терапии период от введения больных в Регистр до 1-й инъекции составил 176,0 (171,0; 181,0) дней (см. табл. 3). В 2017 и 2018 гг., когда схема закупки омализумаба была отработана, медиана временного интервала от момента введения в Регистр до 1-й инъекции сократилась до 23,0 (19,0; 64,50) и (20,75; 23,75) дней соответственно для 2017 и 2018 гг. (см. табл. 3). В 2020 г. в связи с обновлением приказа только в марте 2020 г. и назначением новых препаратов при ограничениях по COVID-19 интервал увеличился и составил 93,50 (34,25; 179,50) дней. В дальнейшем (2021–2023) сроки уменьшились до 18,0–34,0 дней, т. е. 1-ю инъекцию таргетного препарата больной получал в среднем через 1 мес. после введения в Регистр.

Всего с 2016 г. до окончания 2023 г. инициированы 194 из 198 введенных в Регистр пациентов. После введения в Регистр от лечения ГИБП по личным причинам отказались 3 больных; 1 пациент, введенный в Регистр в 2023 г., инициирован в начале 2024 г.

Всего за 7 лет формирования Регистра включены 114 пациентов из Екатеринбургa и 84 — из муниципальных образований Свердловской области (см.

² Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Данные по наблюдению за пациентами с Т2-воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, получающими таргетную терапию. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023622647. Опубл. 02.08.23. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=7E200766-9835-475E-A85F-433545BD1D7F>

Таблица 1
Динамика набора пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Регистр по кварталам (2016–2023)

Table 1
Recruitment of severe asthma patients to the Registry by quarters (2016 – 2023)

Год	Квартал	Число больных	
		введенных в Регистр	иницированных
2016	I	0	0
	II	2	0
	III	0	2
	IV	0	0
	Итого	2	2
2017	I	1	0
	II	0	0
	III	1	2
	IV	1	1
	Итого	3	3
2018	I	1	1
	II	1	0
	III	1	2
	IV	1	1
	Итого	4	4
2019	I	0	0
	II	2	2
	III	3	3
	IV	9	5
	Итого	14	10
2020	I	39	16
	II	4	13
	III	3	20
	IV	9	8
	Итого	55	57
2021	I	6	8
	II	9	7
	III	10	10
	IV	10	8
	Итого	35	33
2022	I	12	14
	II	11	10
	III	8	10
	IV	8	8
	Итого	39	42
2023	I	13	13
	II	17	11
	III	4	9
	IV	12	10
	Итого	46	43
Итого		198	194

табл. 2), что свидетельствует о большей осведомленности врачей Екатеринбургa о возможности проведения таргетной терапии больных ТБА и необходимости активного привлечения областных врачей в процесс выявления новых больных ТБА, нуждающихся в лечении ГИБП.

С 2016 по 2019 г. включительно в Регистре преобладали пациенты с atopической ТБА, наиболее часто назначаемым препаратом был омализумаб. С 2020 г. в Регистр стали чаще вводиться больные с неаллергической (эозинофильной) ТБА и использоваться другие, только что появившиеся в России ГИБП. С 2021 по 2023 гг. примерно с одинаковой частотой назначались анти-IL5 препараты и анти-IL4R-препарат (см. табл. 2).

По результатам анализа данных пациентов, включенных в Регистр, и эффективности проводимой терапии выделены признаки аллергического, неаллергического эозинофильного и смешанного фенотипов Т2 ТБА, разработан алгоритм выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии [7], а результаты объединены в понятную и применимую в рутинной практике схему³ (рис. 1).

Кроме этого, при групповом подходе к ведению больных ТБА, в т. ч. с коморбидными заболеваниями, выделены 3 фенотипа Т2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Для аллергического фенотипа характерно наличие АР, отсутствие ХРС, положительные аллергологический анамнез и результаты аллергологического обследования. Эозинофильный фенотип определяется при наличии ХРС с полипами / без полипов, уровне эозинофилов крови ≥ 250 кл. / мкл, отрицательном аллергоанамнезе и результатах аллергообследования. Смешанный фенотип характеризуется комбинацией АР и ХРС, эозинофилией крови ≥ 250 кл. / мкл, положительных аллергоанамнезе и результатах аллергообследования. Препаратом выбора при аллергическом фенотипе является омализумаб, альтернативой – дупилумаб. При эозинофильном фенотипе предпочтение отдается меполизумабу с возможной альтернативой в виде дупилумаба. При смешанном фенотипе выбор возможен из всех 3 классов моноклональных антител.^{4–6}

³ Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Схема «фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (анти-IgE или анти-IL4R, IL3 или анти-IL5). Патент на промышленный образец RU 141001S. Оpubл. 14.03.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PO&id=F1717025-265C-43B1-A493-F369411BE78B>

⁴ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Способ определения фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух при наличии показаний к таргетной терапии. Патент RU 2826780C1. Оpubл. 17.09.24. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2826780C1/ru>

⁵ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Способ выбора таргетной терапии при хронических Т2-воспалительных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух. Патент RU 2824263C1. Оpubл. 06.08.24. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2824263C1/ru>

⁶ Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Схема «фенотипы хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух и персонализированный выбор вида генно-инженерной биологической терапии (анти-IgE или анти-IL4R, IL3 или анти-IL5 терапии), при наличии показаний к таргетной терапии. Патент на промышленный образец RU 140363S. Оpubл. 30.01.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PO&id=AE4067BA-DB2A-4C90-A740-0C1D849B6614>

Таблица 2
Динамика структуры формирования Регистра больных тяжелой бронхиальной астмой (2016–2023)

Table 2
Breakdown of the patients with severe asthma included in the Registry (2016 – 2023)

		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Всего
Место жительства	Екатеринбург	0	3	4	7	24	21	27	28	114
	Свердловская область	2	0	0	7	31	14	12	18	84
Фенотип	Атопическая	1	3	4	10	17	10	9	15	69
	Неаллергическая эозинофильная	0	0	0	2	28	17	23	22	92
	Смешанная	1	0	0	2	10	8	7	9	37
ГИБП	Омализумаб	2	3	4	12	19	9	5	8	62
	Дупилумаб	0	0	0	0	14	14	16	19	63
	Меполизумаб	0	0	0	2	11	6	4	2	25
	Бенрализумаб	0	0	0	0	7	4	10	17	38
	Реслизумаб	0	0	0	0	4	2	4	0	10

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Таблица 3
Анализ временного интервала между введением больного в Регистр и началом таргетной терапии

Table 3
Analysis of the time interval between patient entry into the Registry and the start of targeted therapy

Показатель	Категории	Интервал «введение в Регистр – инициация», дни			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Год инициации	2016	176,0	171,00–181,00	2	< 0,001*
	2017	23,0	19,00–64,50	3	
	2018	23,0	20,75–23,75	4	
	2019	20,0	14,00–43,00	10	p _{2021–2020} = 0,020
	2020	93,5	34,25–179,50	57	p _{2022–2020} < 0,001
	2021	28,0	16,00–41,00	33	
	2022	18,0	8,75–31,25	42	p _{2023–2020} = 0,006
	2023	34,0	12,00–60,25	43	

Примечание: Me – медиана; * – различия статистически значимы (p < 0,05).

Note: *, the differences are statistically significant (p < 0.05).

Разработана также схема выбора таргетного препарата (рис. 2).

Таким образом, Регистр больных ТБА, нуждающихся в проведении таргетной терапии, явился инструментом анализа клинико-аллергологических и функциональных характеристик пациентов для определения информативных признаков фенотипов ТБА и T2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Что касается оценки клинической эффективности группового, регистрового подхода к ведению больных ТБА, то на основании данных Регистра проведен ряд исследований, по результатам которых подтвержден клинико-организационный потенциал Регистра. Так, например, проведено прямое сравнение анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, результаты которого говорят о возможной взаимозаменяемости этих 2 направлений в таргетной терапии ТБА с аллергическим компонентом [9]. Показано также, что больные неаллергической (эозинофильной) ТБА из Регистра Свердловской области

одинаково хорошо отвечали на таргетную терапию меполизумабом и дупилумабом [10].

Кроме этого, на базе данных Регистра проводились исследования эффективности таргетных препаратов всех групп методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») по оценке эффективности:

- меполизумаба у пациентов с тяжелой неаллергической (эозинофильной) БА и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки в условиях реальной клинической практики [11];
- анти-IL-4, 13-терапии (дупилумаба) у коморбидных пациентов в региональном Регистре больных ТБА [12];
- 2-летней анти-IgE-терапии (омализумаба) у больных тяжелой аллергической БА в Свердловской области [8];
- а также причин отмены / смены таргетных препаратов 1-й линии у пациентов с ТБА [13].

Подробно клиническая эффективность группового, регистрового подхода к ведению больных ТБА

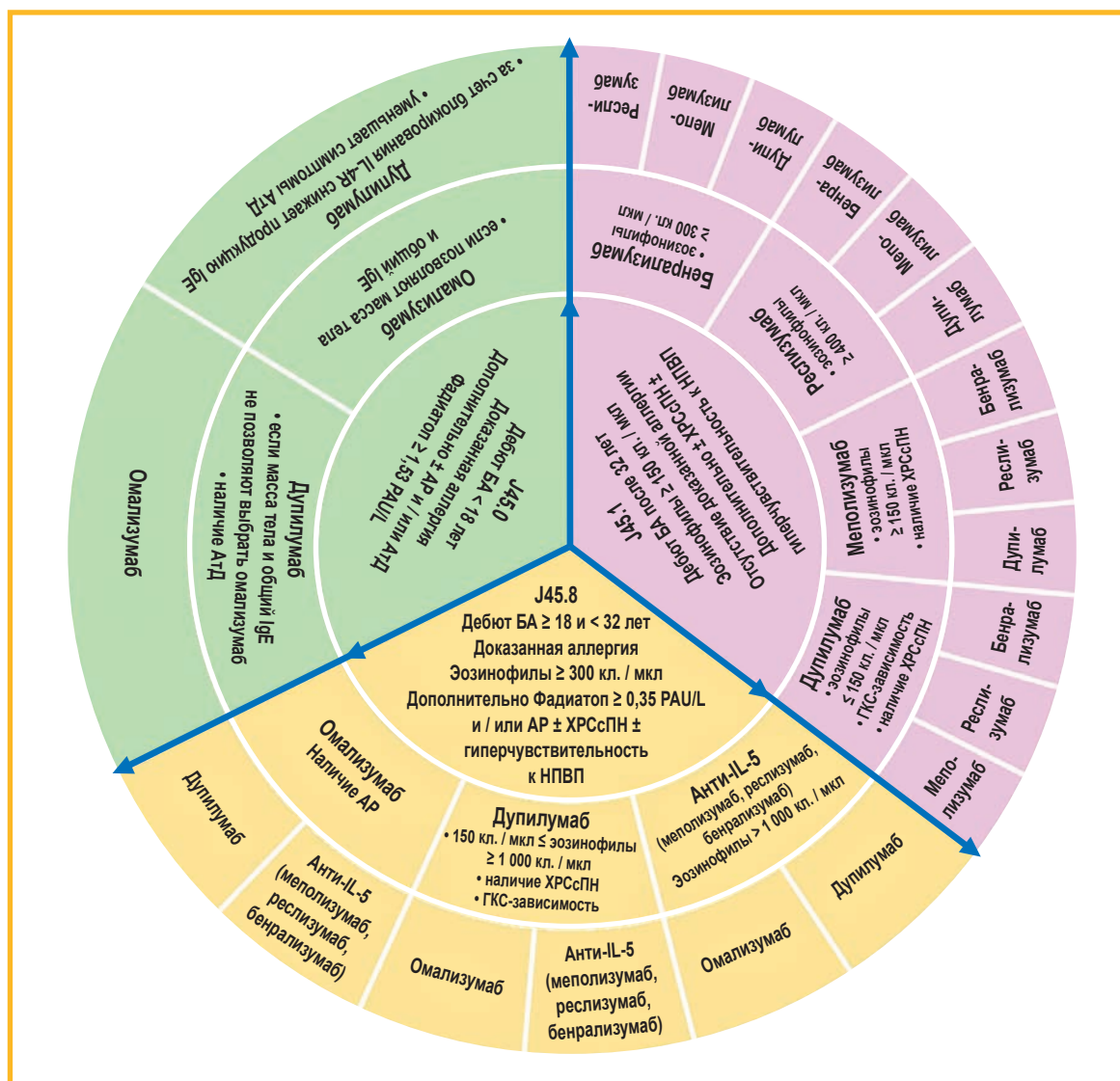


Рис. 1. Схема фенотипирования тяжелой бронхиальной астмы и выбора таргетного препарата 1-й и 2-й линии
 Примечание: БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АтД – атопический дерматит; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; J45.0 – аллергическая бронхиальная астма; J45.1 – неаллергическая эозинофильная бронхиальная астма; J45.8 – смешанная бронхиальная астма.
 Figure 1. The scheme for severe asthma phenotyping and selecting the 1st and 2nd line targeted drugs

с аллергическим компонентом продемонстрирована на примере наблюдения за пациентами, получавшими омализумаб в течение 3 лет. Омализумаб назначался больным с аллергической и смешанной (аллергическая и неаллергическая) ТБА. К концу 2023 г. число этих пациентов достигло 68 (59 больных с аллергической и 9 – со смешанной БА). Характеристика пациентов представлена в табл. 4.

В течение ≥ 3 лет омализумаб получали 29 пациентов, включенных в Регистр. Анализ эффективности 3-летней таргетной терапии проведен по результатам АСТ ($n = 28$), SNOT-22 ($n = 25$), потребности в сГКС ($n = 29$), показателям частоты обострений ($n = 27$), ОФВ₁ ($n = 25$).

При анализе результатов АСТ (средний балл) выявлено статистически значимое увеличение оценки к 12-му (18,0 (16,75–22,25)), 24-му (20,0 (16,50–22,50)) и 36-му (19,50 (15,0–21,25)) месяцам наблюдения по сравнению с исходными (9,0 (7,0–12,25)) данными

($p < 0,001$). При включении пациентов в исследование только в 1 (3,57 %) случае наблюдался частичный контроль над БА, у остальных 27 (96,43 %) – контроль отсутствовал. К 36-му месяцу терапии омализумабом в 13,89 раза увеличилось число больных с частично контролируемой и контролируемой БА по сравнению с таковыми показателями до начала терапии ($p < 0,001$) (рис. 3).

При увеличении числа пациентов с лучшим контролем над БА статистически значимо снизилось среднее число обострений (с $1,96 \pm 1,49$ (95%-ный ДИ – 1,37–2,55) исходно до $0,59 \pm 0,97$ (95%-ный ДИ – 0,21–0,98) через 12 мес.; $0,56 \pm 0,85$ (95%-ный ДИ – 0,22–0,89) – через 24 мес. и $0,56 \pm 0,80$ (95%-ный ДИ – 0,24–0,87) – через 36 мес. ГИБП на 1 пациента в год ($p < 0,001$).

До старта ГИБП сГКС использовали 18 (62,0 %) пациентов (принимались во внимание пациенты, которым сГКС назначались постоянно и курсами

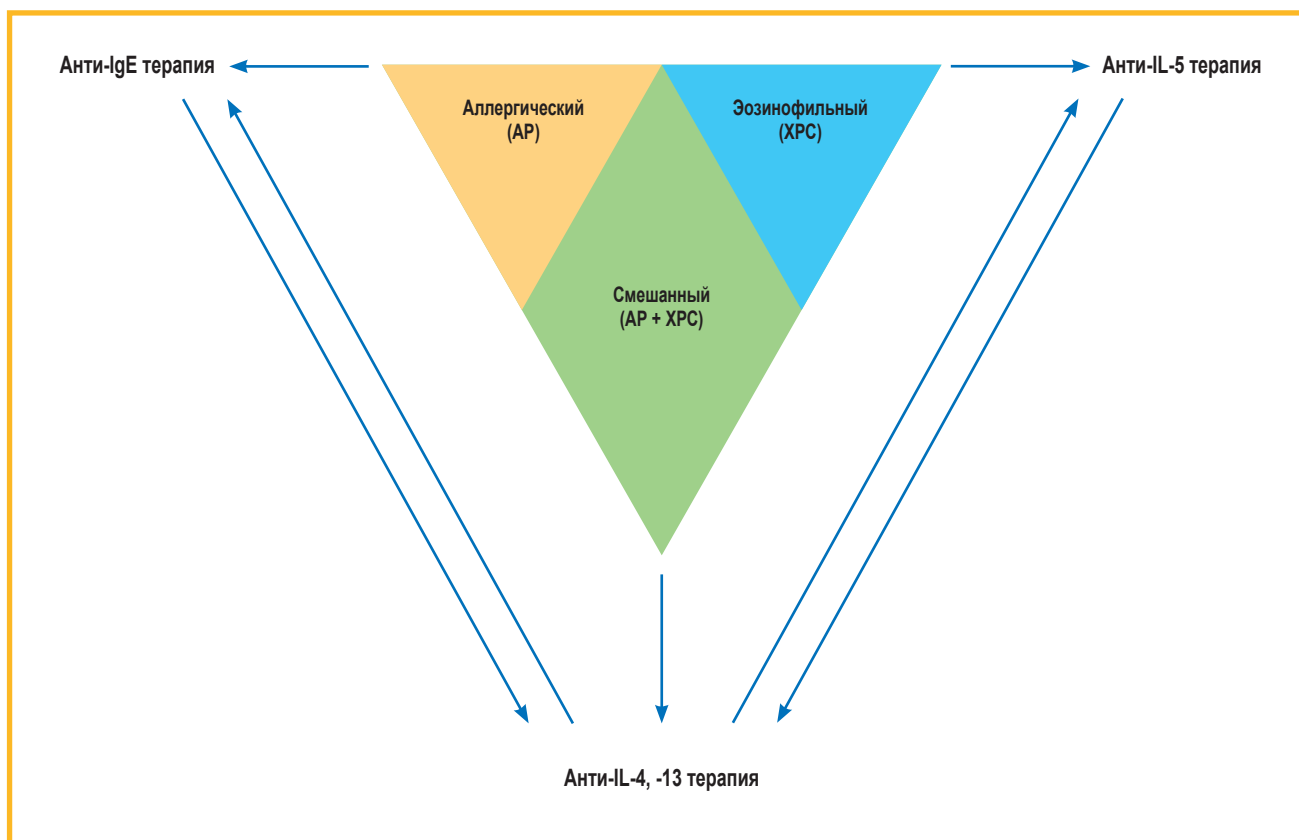


Рис. 2. Схема выбора таргетного препарата для терапии T2-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей
Примечание: AP – аллергический ринит; ХРС – хронический риносинусит.

Figure 2. The scheme for selecting the targeted drug for the T2-inflammatory upper respiratory tract diseases

Таблица 4
Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой с аллергическим компонентом, получавших омализумаб, по данным Регистра Свердловской области

Table 4
Characteristics of the patients with severe asthma with allergic component who received Omalizumab, according to the Sverdlovsk Region Registry

Показатель	Всего (n = 68)	Фенотип J45.0 (n = 59)	Фенотип J45.8 (n = 9)
Пол, n (%):			
• женский	52 (76,5)	44 (74,6)	8 (88,9)
• мужской	16 (23,5)	15 (25,4)	1 (11,1)
Средний возраст, годы, Me (Q1–Q3):			
• больных	45,0 (34,50–53,25)	44,0 (34,0–53,50)	46,0 (40,0–49,0)
• дебюта БА	10,0 (3,0–20,0)	7,0 (3,0–18,0)	28,0 (16,0–41,0)
ИМТ, кг / м², Me (Q1–Q3)	25,83 (22,50–31,57)	26,16 (22,04–30,97)	24,84 (23,66–31,99)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%):			
• AP	62 (91,2)	55 (93,2)	7 (77,8)
• ХРСсПН	17 (25,0)	9 (15,3)	8 (88,9)
• ХРСбПН	2 (2,9)	2 (3,4)	0 (0,0)
• АтД	14 (20,6)	14 (23,7)	0 (0,0)
• непереносимость НПВП	6 (8,8)	2 (3,4)	4 (44,4)
Общий IgE, МЕ / л, Me (Q1–Q3)	201,0 (106,55–406,0)	214,40 (102,22– 461,50)	126,0 (115,10–202,43)
Фадиа топ, PAU / л, Me (Q1–Q3)	4,32 (2,0–9,0)	4,20 (2,04–9,65)	4,66 (0,74–7,58)

Примечание: J45.0 – аллергическая бронхиальная астма; J45.8 – смешанная бронхиальная астма; Me – медиана; БА – бронхиальная астма; AP – аллергический ринит; ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа; ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа; АтД – атопический дерматит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

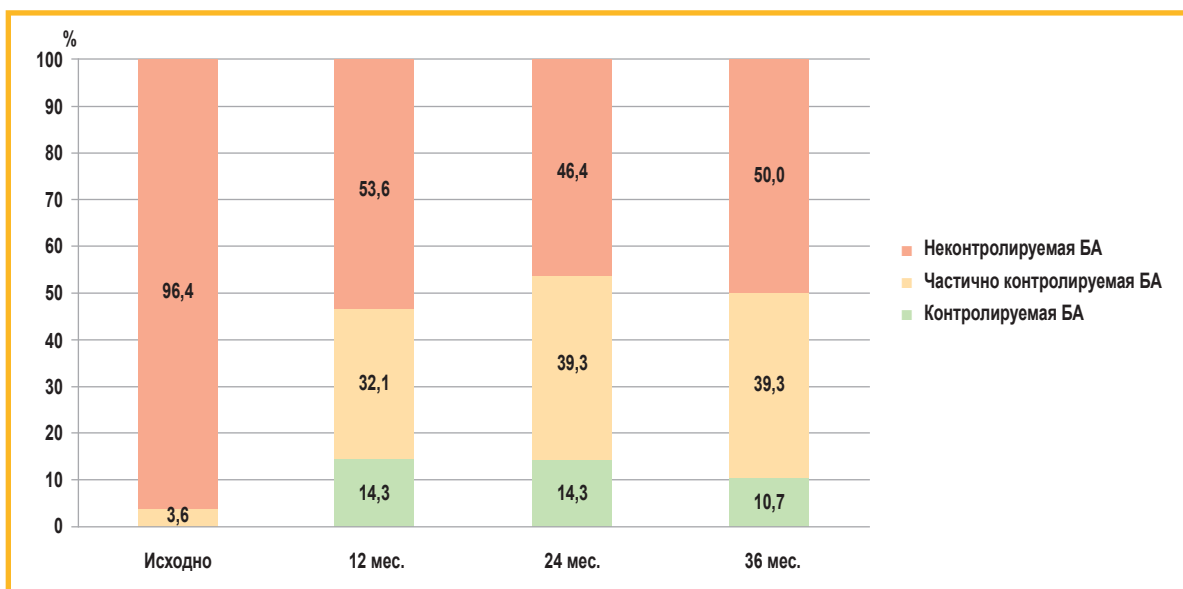


Рис. 3. Динамика уровня контроля у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 36 мес. наблюдения на терапии омализумабом
Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 3. Asthma control level in the patients with severe asthma over 36 months of follow-up during the omalizumab therapy

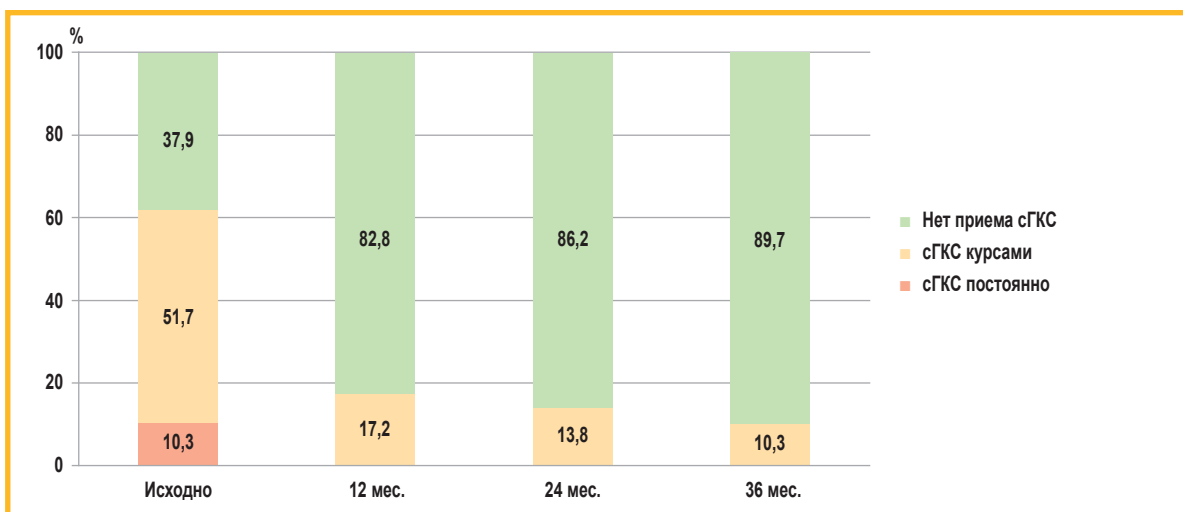


Рис. 4. Динамика потребности в системных глюкокортикоидных препаратах у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 36 мес. наблюдения при терапии омализумабом

Примечание: сГКС – системные глюкокортикоиды.

Figure 4. The need for systemic corticosteroids in patients with severe asthma over 36 months of follow-up during the omalizumab therapy

во время обострений). К 12-му месяцу терапии омализумабом потребность в сГКС сократилась в 3,6 раза и сохранялась только у 5 (17,24 %) пациентов с дальнейшей тенденцией к снижению к 24-му (4 (13,79 %)) и 36-му (3 (10,34 %)) месяцу ($p < 0,001$) (рис. 4).

Для оценки функции внешнего дыхания использовался показатель $ОФВ_1$. На протяжении 3 лет наблюдения за пациентами, использующими омализумаб, выявлено значительное увеличение $ОФВ_1$ с исходных $62,60 \pm 20,33$ % (95%-ный ДИ – 54,20–70,99) до $72,82 \pm 20,55$ % (95%-ный ДИ – 64,34–81,30) через 12 мес.; $71,11 \pm 25,12$ % (95%-ный ДИ – 60,74–81,48) – через 24 мес. и $73,81 \pm 23,13$ % (95%-ный ДИ – 64,26–83,36) – через 36 мес. терапии ($p = 0,002$).

Во время терапии омализумабом наблюдалось прогрессивное уменьшение выраженности назаль-

ных симптомов у пациентов с сопутствующими АР и ХРС. Эти данные подтверждены статистически значимым снижением оценки по опроснику SNOT-22 с исходных $48,76 \pm 23,64$ (95%-ный ДИ – 39,0–58,52) до $30,24 \pm 19,49$ балла (95%-ный ДИ – 22,19–38,29) – через 12 мес.; $26,16 \pm 20,13$ (95%-ный ДИ – 17,85–34,47) – через 24 мес. и $25,0 \pm 20,07$ балла (95%-ный ДИ – 16,72–33,28) – через 36 мес. терапии ($p < 0,001$).

Обсуждение

В статье показаны преимущества регистрового подхода к ведению пациентов с ТБА, нуждающихся в таргетной терапии. На основании анализа данных Регистра разработана схема фенотипирования и выбора таргетных препаратов 1-й и 2-й линии. Также Регистр

явился действенным инструментом мониторинга эффективности и безопасности ИБТ.

Регистровый подход активно применяется в мировой практике [14–16], однако несмотря на проведение таргетной терапии ТБА во многих регионах страны, в России по данным анализа базы данных *eLibrary* выявлены записи только о 2 программах для ЭВМ^{7, 8} и 2 регистров,^{9, 10} прошедших государственную регистрацию.

Также ведется Общероссийский регистр ТБА [17]. При поиске опубликованных данных по эффективности таргетной терапии ТБА на базе регистров в Российской Федерации выявлены единичные работы [18–20]. На базе Регистра больных ТБА Свердловской области проведен комплекс исследовательских работ, включающих описание характеристик пациентов с ТБА [7], уточнение признаков фенотипов и разработку алгоритма выбора таргетных препаратов (статья готовится к публикации), оценку эффективности препаратов разных классов моноклональных антител и причин отмены / смены препаратов 1-й линии [8–13].

По данным зарубежных работ показана эффективность омализумаба при долгосрочном применении в течение 2–5 лет [21–25]. В опубликованный в 2019 г. систематический обзор по краткосрочной и долгосрочной эффективности омализумаба были включены 42 исследования, проведенных в 2008–2018 гг. [26], 3 из которых проводились в течение 3 лет [27–29], 1 – в течение 4 лет [30], остальные – меньшей продолжительности. По данным этого обзора в исследованиях продолжительностью ≥ 36 мес. продемонстрировано 56,6%-ное (разброс – 24–109 %) улучшение оценки по АСТ по сравнению с исходными показателями, увеличение ОФВ₁ на 26 (19–42) %, снижение доли пациентов, нуждавшихся в сГКС (83,1 %), и снижение числа обострений БА на 70,7 %. При сравнении с результатами настоящего 3-летнего наблюдения выявлено совпадение по снижению частоты обострений на 71,43 % и доли пациентов, принимавших сГКС, на 83,32 %. Увеличение показателей ОФВ₁ у пациентов, включенных в Регистр за 3 года терапии омализумабом, составило 17,91 %, это меньше таковых данных зарубежных исследований, тогда как увеличение оценки по АСТ на 116,67 % превысило результаты, полученные по данным других исследований.

Заключение

Таким образом, клиничко-организационный потенциал Регистра больных ТБА как инструмента группового

и индивидуального подхода к ведению пациентов в качестве способа описания и систематизации признаков БА, коморбидных заболеваний и мониторинга ИБТ, делает возможным определение наиболее информативных фенотипических признаков ТБА и сопутствующих воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, выделение групп пациентов по фенотипам, сравнение эффективности таргетной терапии в зависимости от применяемого ГИБП и фенотипа заболевания; позволяет разрабатывать фенотип-ориентированные алгоритмы таргетной терапии.

Большое значение имеет разработанный Регистр больных ТБА как способ мониторинга клиничко-функциональных и лабораторных показателей на уровне групп пациентов и отдельно взятых больных ТБА. Наглядным примером группового подхода к оценке эффективности ИБТ ТБА в условиях реальной клиничко-практики в рамках Регистра является исследование эффективности 3-летней анти-IgE-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом.

В результате проведенного исследования доказана высокая эффективность длительной (3-летней) терапии омализумабом, назначенной в соответствии с оптимизированным алгоритмом выбора ГИБП, у пациентов с аллергической и смешанной ТБА. Терапия омализумабом характеризуется статистически значимым улучшением качества жизни (по AQLQ), уровня контроля (по АСТ), функции внешнего дыхания (ОФВ₁) и уменьшением выраженности назальных симптомов (по SNOT-22).

Список сокращений

АР – аллергический ринит
 АтД – атопический дерматит
 БА – бронхиальная астма
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ЖНВЛП – Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
 ИМТ – индекс массы тела
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 сГКС – системные глюкокортикостероиды
 ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ТФОМС – Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
 ХРС – хронический риносинусит
 ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа
 ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа

⁷ Костина Н.Е., Шарапова Ю.А., Лесина В.С. и др. Регистр пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2024661045. Оpubл. 15.05.24. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=6991E862-092B-46C7-8E31-6C5623654C96>

⁸ Лысенко М.А., Фомина Д.С., Белевский А.С. и др. Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБП по профилю аллергология-иммунология. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022664431. Оpubл. 29.07.22. Доступно на: [#](https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=44868DD9-941E-400A-B88B-6D1E9F68F93D)

⁹ Черненко Ю.В., Воронникова Н.А., Андреева А.Н., Балашова Е.В. Региональный регистр детей и подростков, больных бронхиальной астмой. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022622901. Оpubл. 16.11.22. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=F33F37EB-627F-40B3-A2E5-02DB971A937A>

¹⁰ Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Клиничко-функциональные особенности тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2020620051. Оpubл. 15.01.20. Доступно на: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=D66A0959-3303-476D-9F98-E7FD8E09781D>

AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник о качестве жизни больных бронхиальной астмой
 АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой
 SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Дата обращения: 26.10.24].
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 26, 2024].
3. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2021; (1): 56–63. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
4. Иванов А.В., Семькин В.Н. Ведение пациентских регистров, на основании которых регуляторные органы могут принимать решения в отношении лекарственных препаратов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023; 3 (1): 41–50. DOI: 10.37489/2782-3784-myrd-30.
5. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*. 2011; (4): 3–7. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-patsientov-struktura-funktsii-vozmozhnosti-ispolzovaniya>
6. Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В. и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18 (1): 6–17. DOI: 10.36691/RJA1414.
7. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет*. 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177.
8. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х. и др. Эффективность двухлетней анти-IgE терапии у больных тяжелой аллергической бронхиальной астмой в Свердловской области. *Медицинский совет*. 2023; 17 (4): 8–17. DOI: 10.21518/ms2023-050.
9. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Rα-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024; 18 (9): 74–86. DOI: 10.21518/ms2024-195.
10. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2023; 17 (20): 16–25. DOI: 10.21518/ms2023-308.
11. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжелой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике. *Российский аллергологический журнал*. 2022; 19 (1): 67–79. DOI: 10.36691/RJA1519.
12. Наумова В.В., Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Старикова Я.Р. Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжелой бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал*. 2022; 19 (4): 435–446. DOI: 10.36691/RJA1580.
13. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. и др. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике – причины и следствие. *Российский аллергологический журнал*. 2023; (4): 439–454. DOI: 10.36691/RJA15993.
14. van Bragt J.J.M.H., Adcock I.M., Bel E.H.D. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
15. Cushen B., Koh M.S., Tran T.N. et al. Adult severe asthma registries: a global and growing inventory. *Pragmat. Obs. Res.* 2023; 14: 127–147. DOI: 10.2147/POR.S399879.
16. Park S.Y., Fowler S., Shaw D.E. et al. Comparison of asthma phenotypes in severe asthma cohorts (SARP, U-BIOPRED, ProAR and COREA) from 4 continents. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (4): 338–352. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.4.338.
17. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.
18. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедева М.С. и др. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201437.
19. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедева М.С. и др. Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilizацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442.
20. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А. и др. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 149–158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877.
21. Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M. et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 398–405. DOI: 10.1378/chest.12-1372.
22. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The eXPeRience registry: the “real-world” effectiveness of Omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
23. Eisner M.D., Zazzali J.L., Miller M.K. et al. Longitudinal changes in asthma control with Omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS study. *J. Asthma*. 2012; 49 (6): 642–648. DOI: 10.3109/02770903.2012.690477.
24. Vennera M.C., Pérez D.L.L., Bardagi S. et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J. Asthma*. 2012; 49 (4): 416–422. DOI: 10.3109/02770903.2012.668255.
25. Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without Omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
26. MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of Omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
27. López T.J.J., Contreras E.A., del Pozo M.E. et al. Real life study of three years Omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015; 43 (2): 120–126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
28. Dal Negro R.W., Tognella S., Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on Omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J. Asthma*. 2012; 49 (8): 843–848. DOI: 10.3109/02770903.2012.717659.
29. Özgür E.S., Özge C., İlvan A., Naycı S.A. Assessment of long-term Omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term Omalizumab treatment in severe asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (6): 687–694. DOI: 10.3109/02770903.2013.792348.
30. Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D. et al. Long-term Omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 77–82. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.

Поступила: 13.10.24
 Принята к печати: 13.11.24

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Bronchial asthma]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Accessed: October 26, 2024] (in Russian).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 26, 2024].
3. Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. [Review of real-world data study]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021; (1): 56–63. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63 (in Russian).
4. Ivanov A.V., Semykin V.N. [Maintaining patient registries, on the basis of which regulatory authorities can make decisions regarding medicines]. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2023; 3 (1): 41–50. DOI: 10.37489/2782-3784-myrdw-30 (in Russian).
5. Yagudina R. I., Litvinenko M.M., Sorokovikov I.V. [Patient registers: structure, function, use]. *Farmakoekonomika*. 2011; (4): 3–7 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-patsientov-struktura-funktsii-vozmozhnosti-ispolzovaniya> (in Russian).
6. Belyukov E.K., Shelyakin V.A., Naumova V.V. et al. [Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2021; 18 (1): 6–17. DOI: 10.36691/RJA1414 (in Russian)
7. Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice]. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177 (in Russian).
8. Naumova V.V., Belyukov E.K., Abdullaev V.Ch. et al. [Efficacy of two-year anti-IgE therapy in patients with severe allergic bronchial asthma in Sverdlovsk region]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (4): 8–17. DOI: 10.21518/ms2023-050 (in Russian).
9. Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Rα therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 18 (9): 74–86. DOI: 10.21518/ms2024-195 (in Russian).
10. Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Direct comparative study of the effectiveness of Mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (20): 16–25. DOI: 10.21518/ms2023-308 (in Russian).
11. Naumova V.V., Belyukov E.K., Kiseleva D.V. [Efficacy of anti-IL-5 therapy with Mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2022; 19 (1): 67–79. DOI: 10.36691/RJA1519 (in Russian).
12. Naumova V.V., Kiseleva D.V., Belyukov E.K., Starikova Ya.R. [Anti-IL-4, 13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2022; 19 (4): 435–446. DOI: 10.36691/RJA1580 (in Russian).
13. Naumova V.V., Belyukov E.K., Kiseleva D.V. et al. [Targeted therapy for severe asthma: switching biological agents in real clinical practice, causes, and consequences]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2023; 20 (4): 439–454. DOI: 10.36691/RJA15993 (in Russian).
14. van Bragt J.J.M.H., Adcock I.M., Bel E.H.D. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
15. Cushman B., Koh M.S., Tran T.N. et al. Adult severe asthma registries: a global and growing inventory. *Pragmat. Obs. Res.* 2023; 14: 127–147. DOI: 10.2147/POR.S399879.
16. Park S.Y., Fowler S., Shaw D.E. et al. Comparison of asthma phenotypes in severe asthma cohorts (SARP, U-BIOPRED, ProAR and COREA) from 4 continents. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024; 16 (4): 338–352. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.4.338.
17. Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. [Data from the Russian severe asthma registry (RSAR)]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.2.01713 (in Russian).
18. Fomina D.S., Mukhina O.A., Lebedkina M.S. et al. [Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (3): 413–419. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.2.01437 (in Russian).
19. Fomina D.S., Mukhina O.A., Lebedkina M.S. et al. [Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics]. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442 (in Russian).
20. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Dobrynya E.A. et al. [The long-term Omalizumab therapy in children with severe persistent uncontrolled asthma: evaluation of the outcomes according to the data of the hospital patient registry]. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2018; 15 (2): 149–158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877 (in Russian).
21. Grimaldi-Bensouda L., Zureik M., Aubier M. et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013; 143 (2): 398–405. DOI: 10.1378/chest.12-1372.
22. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The eXPeRience registry: the “real-world” effectiveness of Omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8): 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
23. Eisner M.D., Zazzali J.L., Miller M.K. et al. Longitudinal changes in asthma control with Omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS study. *J. Asthma*. 2012; 49 (6): 642–648. DOI: 10.3109/02770903.2012.690477.
24. Vennera M.C., Pérez D.L.L., Bardagí S. et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry – some new approaches. *J. Asthma*. 2012; 49 (4): 416–422. DOI: 10.3109/02770903.2012.668255.
25. Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without Omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
26. MacDonald K.M., Kavati A., Ortiz B. et al. Short- and long-term real-world effectiveness of Omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008–2018. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (5): 553–569. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1574571.
27. López T.J.J., Contreras E.A., del Pozo M.E. et al. Real life study of three years Omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015; 43 (2): 120–126. DOI: 10.1016/j.aller.2013.11.008.
28. Dal Negro R.W., Tognella S., Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on Omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J. Asthma*. 2012; 49 (8): 843–848. DOI: 10.3109/02770903.2012.717659.
29. Özgür E.S., Özge C., İlvan A., Naycı S.A. Assessment of long-term Omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term Omalizumab treatment in severe asthma. *J. Asthma*. 2013; 50 (6): 687–694. DOI: 10.3109/02770903.2013.792348.
30. Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D. et al. Long-term Omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 77–82. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.004.

Received: October 13, 2024

Accepted for publication: November 13, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Наумова Вероника Викторовна – к. 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; тел.:

(922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Veronika V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medi-

cal University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Киселева Дарина Викторовна – ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (982) 486-18-46; e-mail: darinakiseljova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>)

Darina V. Kiseleva, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (982) 486-18-46; e-mail: darinakiseljova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>)

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 772-94-62; email: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Corresponding Member, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation Work, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 772-94-62; email: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Бельтюков Евгений Кронидович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Evgeny K. Beltyukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Клячина Екатерина Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 985-60-95; e-mail: katrina.s.sharm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>)

Katerina S. Klyachina, Candidate Medicine, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 985-60-95; e-mail: katrina.s.sharm@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>)

Никифорова Ирина Олеговна – ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (982) 608-50-90; e-mail: saga-05@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5304-3532>)

Irina O. Nikiforova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (982) 608-50-90; e-mail: saga-05@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5304-3532>)

Суворков Петр Андреевич – ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (965) 528-93-46; e-mail: spa1996@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>)

Petr A. Suvorov, Assistant, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (965) 528-93-46; e-mail: spa1996@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>)

Участие авторов

Наумова В.В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Зыков К.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Бельтюков Е.К. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Клячина Е.С. – написание текста статьи, работа с графическим материалом

Никифорова И.О., Киселева Д.В. – сбор и обработка материала, написание текста

Суворков П.А. – сбор и обработка материала, перевод 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

Naumova V.V. – concept and design of the study, writing and editing the text

Zykov K.A. – concept and design of the study, editing the article

Beltyukov E.K. – concept and design of the study, editing the article

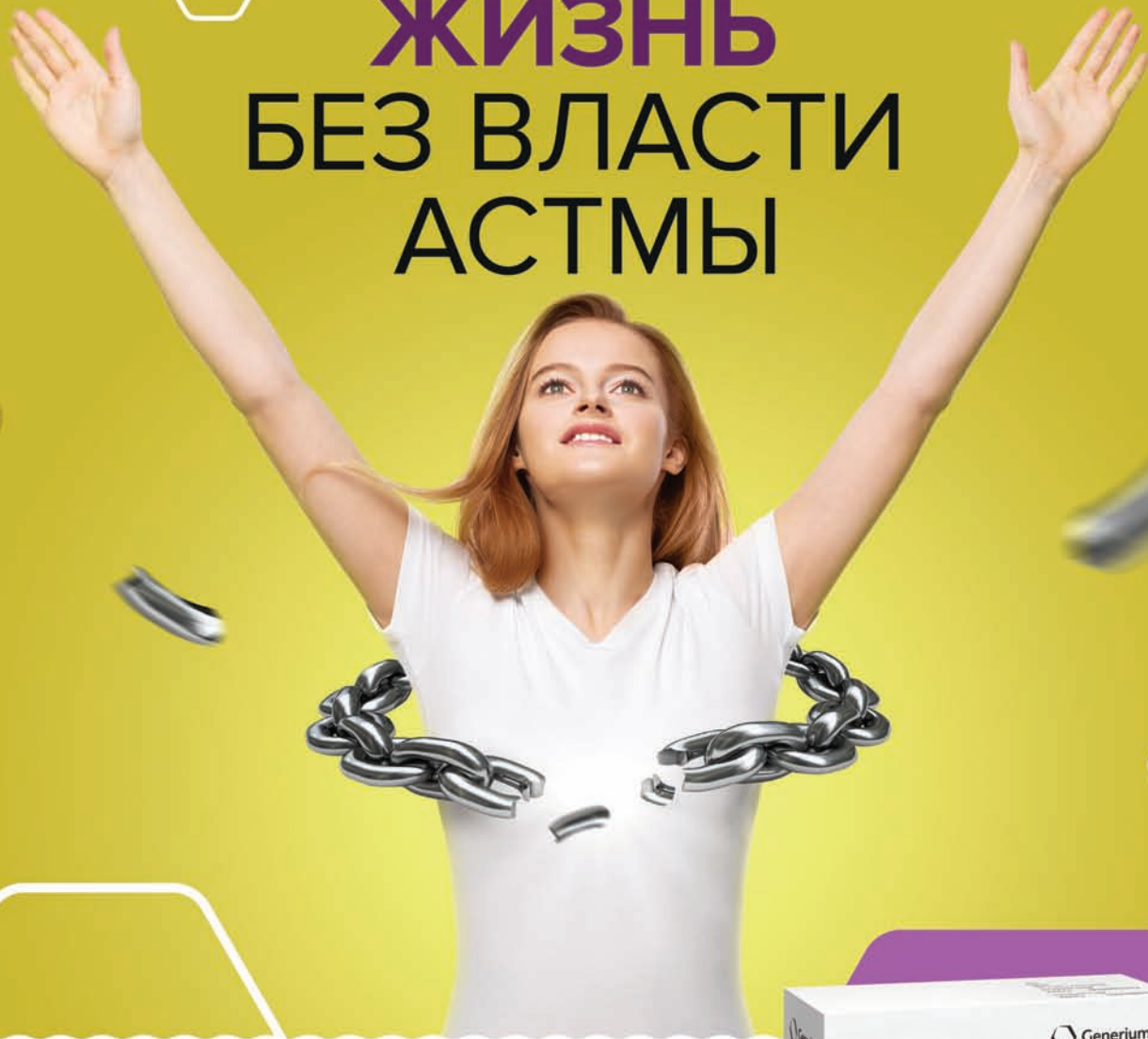
Klyachina E.S. – writing the article text, working with the graphic material

Nikiforova I.O., Kiseleva D.V. – collection and processing of the material, writing the text

Suvorov P.A. – collection and processing of the material, translation of the text

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

ЖИЗНЬ БЕЗ ВЛАСТИ АСТМЫ



 **Генолар®**
ОМАЛИЗУМАБ

- Лечение атопической бронхиальной астмы¹⁻³
- Снижает количество и частоту обострений⁴
- Способствует отмене или снижению приема ГКС⁴

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available from www.ginasthma.com (Глобальная инициатива по астме. Глобальная стратегия контроля и предотвращения астмы, 2023. Доступно на www.ginasthma.org).

2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. (Доступно на <https://cr.minzdrav.gov.ru> дата обращения: 01.03.2024).

3. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Генолар® ЛП-№(003479)-(РГ-РУ) от 23.10.23; Ксолар® ЛСР-000082 от 03.11.23; Нукала® ЛП-004794 от 15.02.23; Синкейро® ЛП-004265 от 31.08.23; Дупликсент® ЛП-005440 от 07.11.23; Фазенра® ЛП-005492 от 29.11.23.

4. Karen M. MacDonald, Abhishkek Kavati, Benjamin Ortiz, Abdulaziz Alhossan, Christopher S. Lee & Ivo Abraham (2019). Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018, Expert Review of Clinical Immunology, 15:5, 553-569. (Карен М. Макдональд, Абхишек Кавати, Бенжамин Ортиз, Абдулазиз Алхоссан, Кристофер С. Ли & Иво Абрахам (2019). Краткосрочная и долгосрочная эффективность омализумаба при тяжелой аллергической астме: систематический обзор 42 исследований, опубликованных в 2008 - 2019 годах. Экспертный обзор в клинической иммунологии. 15:5, 553 - 569.

ГКС — глюкокортикостероиды

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО "Генериум-Некст", 601125, Владимирская обл., пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр.273. Тел. +7(495)988-47-94.

www.generium.ru

 **Generium**
Pharmaceuticals

Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19

М.П.Костинов^{1,2}, В.В.Гайнитдинова^{1,2}, В.Н.Осипцов³, И.В.Бишева¹, С.А.Сходова¹, Е.А.Хромова², И.А.Баранова⁴, Н.О.Крюкова⁴ ✉, Е.С.Соколова², А.Г.Чучалин⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5А

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 казенное учреждение здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»: 143914, Россия, Московская обл., Балашиха, мкрн Никольско-Архангельский, Вишняковское шоссе, владение 101

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

Резюме

При попытках детализировать воспалительные механизмы, возникающие при SARS-CoV-2, выявлено значимое усиление регуляции циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также активация клеток врожденного иммунитета. **Целью** исследования явилось изучение фагоцитарной активности (ФА) лейкоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). **Материалы и методы.** Проведено исследование ФА лейкоцитов у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированным поражением легких ($n = 105$: 69 мужчин, 36 женщин; средний возраст – 43,5 (37; 51) года; средняя длительность заболевания до госпитализации – 6 (4; 8) дней). С помощью кластерного анализа в зависимости от тяжести COVID-19 выделены 2 группы (кластера) пациентов: 1-я ($n = 34$) – заболевание среднетяжелого течения, 2-я ($n = 71$) – легкого течения. Для определения ФА нейтрофилов и моноцитов в периферической крови применялся метод проточной цитофлуориметрии с определением нейтрофильного (НИ) и моноцитарного (МИ) индекса. **Результаты.** Медиана НИ составила 97,9 (96,3; 99) %, МИ – 91,2 (84,6; 95), что соответствует интервалу нормальных референсных значений. Однако по результатам корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между МИ и показателем насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) ($r = 0,21$; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,005–0,39; $p = 0,04$); обратная корреляция МИ с уровнем С-реактивного белка ($r = -0,31$; 95 %-ный ДИ – (-0,11) до (-0,48); $p = 0,003$) и степенью поражения легких по данным компьютерной томографии ($r = -0,2$; 95 %-ный ДИ – (-0,11) до (-0,48); $p = 0,05$). МИ в группе среднетяжелого течения COVID-19 был статистически значимо ниже такового в группе легкого течения COVID-19 (86,7 (81,4; 91,7) и 92,6 (86,5; 95,4); $p = 0,01$). Через 30 дней после начала лечения в динамике МИ у исходно более тяжелых пациентов статистически значимо увеличился и стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением. НИ в крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике. **Заключение.** Установлено, что при осложненных формах инфекции SARS-CoV-2 снижается ФА моноцитарно-макрофагального звена врожденного иммунитета. Степень снижения ФА моноцитов напрямую связана с тяжестью COVID-19 и становится сопоставимой с МИ у пациентов с легким течением через 30 дней после начала лечения.

Ключевые слова: COVID-19, фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, нейтрофильный индекс, моноцитарный индекс.

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. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (протокол № 11 / 2020 от 26.11.20). У каждого пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

© Костинов М.П. и соавт., 2024

Для цитирования: Костинов М.П., Гайнитдинова В.В., Осипцов В.Н., Бишева И.В., Сходова С.А., Христова Е.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О., Соколова Е.С., Чучалин А.Г. Фагоцитарная активность лейкоцитов у пациентов с COVID-19. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 846–856. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-846-856

Phagocytic activity of leukocytes in patients with COVID-19

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Vilia V. Gainitdinova^{1,2}, Valery N. Osiptsov³, Irina V. Bisheva¹, Svetlana A. Skhodova¹, Ekaterina A. Khromova², Irina A. Baranova⁴, Nadezhda O. Kryukova⁴ ✉, Elizaveta S. Sokolova², Alexander G. Chuchalin⁴

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”: Malyy Kazenny per. 5A, 105064, Moscow, 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 of Healthcare “Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation”: Vishnyakovskoye shosse, property 101, mkr Nikol’sko-Arkhangelskiy, Moskovskaya obl., Balashikha, 143914, 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

Abstract

The initial efforts to describe the inflammatory mechanisms associated with SARS-CoV-2 have revealed upregulation of circulating proinflammatory cytokines as well as activation of innate immune cells. **The aim** of the study was to investigate the phagocytic activity of leukocytes in hospitalized patients with COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019). **Methods.** The phagocytic activity of leukocytes was studied in admitted patients with COVID-associated lung disease ($n = 105$). The mean age of the studied patients was 43.5 (37; 51) years; 69 for men, and 36 for women; the mean duration of the disease before hospitalization was 6 (4; 8) days. Using cluster analysis, two groups of patients (clusters) were formed according to the severity of COVID-19: Group 1 with the moderate course ($n = 34$) and Group 2 with the mild course ($n = 71$). Flow cytometry with determination of neutrophil (NI) and monocyte index (MI) was used to determine the phagocytic activity of neutrophils and monocytes in the peripheral blood. **Results.** The median NI in the studied patients was 97.9% (96.3; 99); the mean median MI was 91.2% (84.6; 95). The correlation analysis revealed statistically significant direct correlation of MI with SpO₂ level ($r = 0.21$; 95% CI: 0.005 – 0.39; $p = 0.04$); inverse correlation of MI with CRP level ($r = -0.31$; 95% CI: -0.11 to -0.48 ; $p = 0.003$) and degree of lung damage by CT ($r = -0.2$; 95% CI: -0.11 to -0.48); $p = 0.05$). MI in the group with moderate course was statistically significantly lower than in the group with mild course of COVID-19 (86.7 (81.4; 91.7) and 92.6 (86.5; 95.4), $p = 0.01$). The blood MI of the initially more severe patients statistically significantly increased. **Conclusion.** Complicated forms of SARS-CoV-2 infection lead to a decrease in phagocytic activity of the monocytic-macrophage link of innate immunity. The degree of decrease in monocyte phagocytic activity is directly related to the severity of COVID-19, and the MI is comparable in the patients with severe and mild course after 30 days of treatment.

Key words: COVID-19; phagocytic activity of neutrophils and monocytes; neutrophil and monocyte index.

Conflict of interest. There are no conflicts of interest.

Financing. No financial support was provided for the study.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study was approved by the Ethical Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” (Minutes No.11/2020 of November 26, 2020). Each patient gave written informed voluntary consent to participate in the study.

© Kostinov M.P. et al., 2024

For citation: Kostinov M.P., Gainitdinova V.V., Osipov V.N., Bisheva I.V., Skhodova S.A., Khromova E.A., Baranova I.A., Kryukova N.O., Sokolova E.S., Chuchalin A.G. Phagocytic activity of leukocytes in patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 846–856 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-846-856

Для выявления ключевых факторов, которые оказывают влияние на степень тяжести COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), важен подробный анализ механизмов иммунной системы [1–3]. При первоначальных попытках детализировать воспалительные механизмы, возникающие при SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлено заметное усиление регуляции циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также активация клеток врожденного иммунитета, в первую очередь моноцитов [4].

Известно, что врожденный иммунитет играет важную роль в борьбе с вирусной инфекцией на ранних стадиях для предотвращения виремии. Кроме того, активация клеток фагоцитоза, таких как макрофаги, моноциты, дендритные клетки и нейтрофилы, имеет решающее значение для запуска адаптивного иммунитета. Эти клетки выявляют вирусную инфекцию с помощью паттерн-распознающих рецепторов (Pattern Recognition Receptors – PRRs) для обнаружения патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs) и ассоциированных с опасностью молекулярных паттернов (Damage-Associated Molecular Patterns – DAMPs) [5].

При COVID-19 и активации резидентных альвеолярных макрофагов, CD68⁺CD169⁺ макрофагов лимфатических узлов и CCR2⁺ моноцитов через PRRs запускается выработка интерферона (IFN)- γ типа I и других провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-6, IL-1 β и фактора некроза опухоли- α

(TNF)- α), обладающих эффективной противовирусной активностью и в то же время способствующих повреждению легочной ткани и воспалению. Макрофаги и моноциты вырабатывают многочисленные хемокины (CCL2, CXCL8, CXCL10 и т. п.), привлекающие другие клетки врожденного и адаптивного иммунитета к месту инфекции. Фагоциты координируют воспалительную реакцию и играют ключевую роль в связи между врожденным и адаптивным иммунитетом [6, 7].

В связи с более высокой продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов при тяжелом течении COVID-19 повышается и связанная с иммунопатологией активность нейтрофилов. Нейтрофилы являются еще одним ведущим компонентом врожденного иммунитета. Они также выполняют целый ряд других иммунных функций, таких как высвобождение ловушек (Neutrophil Extracellular Traps – NETs) для инактивации вирусной инфекции и синтез цитокинов, обеспечивающих ограничение репликации вируса [8]. При вирусной инфекции нейтрофилы привлекаются к месту и способствуют уничтожению вирусов с помощью активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species – ROS) и фагоцитоза. В дополнение к транспортировке к местам заражения для фагоцитоза вирусов нейтрофилы могут инициировать, увеличивать и / или подавлять адаптивные иммунные эффекторные процессы, способствуя двустороннему взаимодействию с Т-клетками [8, 9]. Показано, что наличие нейтрофилов и кластера макрофагов-1 являются признаком тяжелой формы

COVID-19. Также у пациентов с тяжелой формой COVID-19 выявлены гены, связанные с воспалительной реакцией и хемотаксисом миелоидных клеток, фагоцитов и гранулоцитов, в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [10].

Все больше данных свидетельствует о том, что нарушение функции фагоцитов у пациентов с COVID-19 и поражением легких связано с повышенной восприимчивостью к вторичным инфекциям. Обнаружено, что у пациентов с COVID-19 могут развиваться вторичные бактериальные или грибковые инфекции. Повышение регуляции маркеров активации и подавление фагоцитоза золотистого стафилококка в циркулирующих фагоцитах у пациентов с COVID-19 показано *D.S.Koenis et al.* [5], однако исследований, посвященных изучению фагоцитоза при COVID-19, не так много.

Целью данного исследования стало изучение фагоцитарной активности (ФА) лейкоцитов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с ноября 2020 по июнь 2022 г. проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное исследование на базе Федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (ФГКУЗ «ГВКГ ВНГ России») и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»). Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» (Москва), протокол заседания этического Комитета № 11 / 2020 от 26.11.20).

Пациенты. В исследование включены пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ($n = 105$: 69 мужчин, 36 женщин; средний возраст — 43,5 (37,0; 51,0) года; индекс массы тела — 27,4 (25,0; 30,1) кг / м²; средняя длительность заболевания до госпитализации — 6 (4; 8) дней), госпитализированные для лечения в инфекционное отделение ФГКУЗ «ГВКГ ВНГ России». COVID-19 подтвержден лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей исследован методом полимеразной цепной реакции) и / или клиничко-рентгенологически (наличие характерных для COVID-19 клинической картины и признаков вирусного поражения легких). При установлении диагноза, определении тяжести заболевания и назначении лечения руководствовались Временными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 9 от 26.10.20).

Пациенты, включенные в исследование, соответствовали всем критериям включения и исключения.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- выраженные врожденные дефекты / тяжелые хронические заболевания;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека, гепатит В и С;
- прием препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала исследования;
- длительное (> 14 дней) применение иммунодепрессантов, глюкокортикостероидов;
- любые оперативные вмешательства в течение 1 мес. до включения в исследование;
- аутоиммунные заболевания;
- одновременное участие в другом клиническом исследовании;
- неспособность к соблюдению условий протокола.

Пациенты получали базисную терапию согласно степени тяжести COVID-19, указанной в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (фавипиравир 200 мг по схеме, эноксапарин 0,4 мг в сутки подкожно, дексаметазон 8–12 мг в сутки; при уровне С-реактивного белка (СРБ) ≥ 60 мг / л — тоцилизумаб 400 мг в сутки) [11].

У всех больных оценивались демографические показатели, сроки заболевания, симптомы, проведенное до госпитализации лечение, данные объективного обследования, результаты проведенных при поступлении лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, СРБ, коагулограмма, уровень D-димера, ФА лейкоцитов) и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

Общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты, относительное и абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов) проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе ХЕ 2100 (*Sysmex Corporation*, Япония). Использовались образцы цельной крови, взятой у пациентов при поступлении.

ФА моноцитов и гранулоцитов (нейтрофилов) крови исследовались на проточном цитофлуориметре FC-500 *Beckman Coulter* путем определения ФА лейкоцитов периферической крови по отношению к *Staphylococcus aureus*. Доля флуоресцирующих (фагоцитировавших) нейтрофилов и моноцитов (нейтрофильный (НИ) и моноцитарный (МИ) индексы) высчитывалась автоматически и выводилась в соответствующих гистограммах таблицах статистики.

ФА моноцитов и гранулоцитов (нейтрофилов) крови оценивалась у всей когорты пациентов ($n = 105$), в группах — в зависимости от тяжести заболевания (среднетяжелое и легкое течение; $n = 34$ из 71) и в динамике через 14 и 30 дней (у пациентов ($n = 45$), получавших стандартное лечение).

Обработка биоматериала проводилась в лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова».

КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, Япония), толщина среза — 1 мм, *pitch* — 1,5) при поступлении.

Для оценки выраженности (объем, площадь, протяженность) изменений в легких у пациентов с предполагаемой / известной COVID-ассоциированной пневмонией использовалась адаптированная эмпирическая визуальная шкала, основанная на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани с наибольшим поражением:

- отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- минимальный объем / распространенность (< 25 % объема легких) (КТ-1);
- средний объем / распространенность (25–50 % объема легких) (КТ-2);
- значительный объем / распространенность (50–75 % объема легких) (КТ-3);
- субтотальный объем / распространенность (> 75 % объема легких) (КТ-4).

Статистическая обработка. Описательная статистика для количественных переменных представлена медианой (*Me*) и интерквартильным размахом для переменных, распределение которых отлично от нормального, и средним и стандартным отклонением для переменных, распределение которых соответствует нормальному. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Количественные показатели между двумя независимыми группами сравнивались с использованием критерия Стьюдента (нормальное распределение) и критерия Манна–Уитни (разрешение данных отлично от нормального).

Кластерный анализ проводился методом *K-means*, для оценки качества кластеризации оценивалась силуэтная мера. Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена, для оценки линии регрессии и ее 95%-го доверительного интервала (ДИ) применялся робастный линейный регрессионный анализ.

Динамика фагоцитарных индексов оценивалась с помощью построения линейной модели смешанных эффектов. Оценка динамики проводилась в зависимости от тяжести течения (на момент госпитализации), в этом случае время, степень тяжести и их взаимодействие (время × тяжесть) были фиксированными факторами, отдельные пациенты — случайными факторами. Для оценки параметров линейной модели смешанных эффектов (LMEM) применялся пакет *lme4*. Для каждой построенной модели проведена проверка применимости метода (нормальность распределения и однородность дисперсии остатков) с использованием пакета *DHARMa*. Если были выявлены нарушения условий применения, строилась линейная модель смешанных эффектов с использованием метода робастной оценки в пакете *Robustlmm* (*robLMEM*). Оценки степеней свободы для построенных моделей были получены с использованием приближения Саттертуэйта. Для каждой модели представлены *marginal R-squared* (R^2m , *only fixed effects*) и *conditional R-squared* (R^2c , *fixed and random effects*).

Апостериорные тесты были выполнены с использованием соответствующих контрастов в рамках рассчитанных линейных моделей смешанных эффектов при помощи пакета *lmerTest*.

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчеты и графики выполнены с использованием среды статистического программирования *R* (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты

У госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких проведено исследование ФА лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов). Поражение легких средней тяжести наблюдалось у 34 (32,4 %) пациентов, легкое — у 71 (67,6 %). Клиническая картина отражена в таблице.

В зависимости от степени тяжести течения COVID-19 обследуемые пациенты были распределены на 2 группы. Тяжесть заболевания определяется совокупностью факторов, поэтому проводился кластерный анализ распределения всех пациентов ($n = 105$) на основе ряда показателей (см. таблицу). В качестве факторов для кластерного анализа были отобраны следующие показатели:

- уровень пульсоксиметрии (SpO_2) как показатель тяжести дыхательной недостаточности;
- СРБ, характеризующий интенсивность воспалительных процессов в организме;
- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), с помощью которого также характеризуется выраженность системного воспаления при COVID-19.

Результаты кластерного анализа представлены на рис. 1.

Силуэтная мера, характеризующая качество кластеризации, составила 0,65, что можно интерпретировать как обоснованное разделение [12].

По сравнению со вторым первый выделенный кластер характеризуется более высоким уровнем СРБ (20,1 (10,9; 43,2) мг / мл vs 2,2 (0,3; 10,7) мг / мл; $p < 0,001$), более высоким уровнем АСТ (32,9 (28,2; 44,9) ед. / л vs 26,2 (20; 34,9) ед. / л; $p = 0,003$) и более низким показателем пульсоксиметрии (94 (94; 95) % vs 96 (96; 96) %; $p < 0,001$). Показатель поражения легких по КТ не был включен непосредственно в кластерный анализ из-за сильной связи с SpO_2 (который в данном случае показал чуть более высокую дифференцирующую способность), однако стоит отметить статистически значимую разницу и существенное различие *Me* данного показателя в выделенных кластерах (35 (30; 43,5) % vs 12 (7; 18) %; $p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, пациентов первого кластера ($n = 34$) можно условно обозначить как более тяжелых, а пациентов второго кластера ($n = 71$) — как более легких, что согласно клиническим рекомендациям [11] соответствует критериям средней и легкой степени тяжести COVID-19 соответственно. Выделенные группы не зависели от длительности заболевания на момент госпитализации (6,0 (3,5; 7,5) дней в группе со среднетяжелым течением и 5 (4; 8) дней в группе с легким течением; $p = 0,83$) и возраста пациента (45 (38; 51)

Таблица
Клинико-лабораторная характеристика обследуемых пациентов с COVID-19; Me (Q1; Q3)Table
Clinical and laboratory characteristics of the studied patients with COVID-19, Me (Q1; Q3)

Показатели	Все пациенты (n = 105)	Среднетяжелое течение (n = 34)	Легкое течение (n = 71)	p
Возраст, годы	43,5 (37;51)	44,8 (39;51)	42,9 (37;49)	0,44
Длительность заболевания до госпитализации, дни	6 (4; 8)	6 (3,5; 7,5)	5 (4; 8)	0,83
Продолжительность госпитализации, койко-дни	18 (14; 24)	22 (17,5; 26,5)	17 (14; 21,8)	0,011
Лихорадка, дни	1 (0; 4)	1 (1; 5)	1 (0; 4)	0,22
ЧДД в минуту	18 (18; 20)	21 (20; 21)	18 (18; 18)	< 0,001
ЧСС в минуту	74 (67; 87)	90 (83,5; 94)	69,5 (65,2; 76,8)	< 0,001
SpO ₂ , %	96 (95; 96)	94 (94; 95)	96 (96; 96)	< 0,001
Поражение легких по данным КТ ОГК, %	15 (10; 30)	35 (30; 43,5)	12 (7; 18)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹	5 (3,7; 6,9)	5,3 (3,6; 7,1)	5 (3,8; 6,3)	0,84
Эритроциты, × 10 ⁹	5 (0,6)	4,8 (0,7)	5 (0,5)	0,07
Гемоглобин, г / л	146 (135; 156)	145 (136; 154)	147 (134; 156)	0,93
Тромбоциты, × 10 ⁹	221,8 (64,5)	205 (53,6)	228,6 (67,5)	0,06
Сегментоядерные нейтрофилы, %	66 (57,3; 75)	69 (63; 77,5)	64 (53,6; 72,2)	0,02
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,7 (3,8)	6 (3,7)	7,1 (3,9)	0,33
Нейтрофилы, × 10 ⁹	3,1 (2,2; 4,9)	3,4 (2,5; 5,4)	2,9 (2,1; 4,4)	0,30
Лимфоциты, %	23,5 (12,1)	18,1 (8,6)	25,7 (12,7)	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹	1,2 (0,7)	0,99 (0,57)	1,3 (0,7)	0,011
СОЭ, мм / ч	25 (16; 34)	28 (20; 38)	21 (16; 30)	0,05
Нейтрофилы / лимфоциты	0,72 (0,31; 2,34)	1,11 (0,19; 3,6)	0,72 (0,37; 1,8)	0,94
АЛТ, ед.	30,9 (19,6; 48)	35 (26; 50,5)	29,1 (18,7; 44,7)	0,15
АСТ, ед.	29 (21; 39)	32,9 (28,2; 44,9)	26,2 (20; 34,9)	0,003
СРБ, мг / л	5,5 (0,7; 20,1)	20,1 (10,9; 43,2)	2,15 (0,34; 10,67)	< 0,001
D-димер, нг /мл	276 (104,5; 456)	191 (100; 446,8)	285 (166; 461)	0,46
Фибриноген, г / л	3 (2,5; 3,8)	3 (2,7; 4,2)	2,9 (2,5; 3,7)	0,40
МИ, %	91,2 (84,6; 95)	86,7 (81,4; 91,7)	92,6 (86,5; 95,4)	0,012
НИ, %	97,9 (96,3; 99)	98 (95,2; 98,8)	97,8 (96,5; 99)	0,73

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация крови кислородом; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; МИ – моноцитарный индекс крови; НИ – нейтрофильный индекс крови; данные представлены как медиана и 25-й; 75-й процентиля (Me (Q1; Q3)).

Note: The data are presented as median and 25th; 75th percentiles (Me (Q1; Q3)).

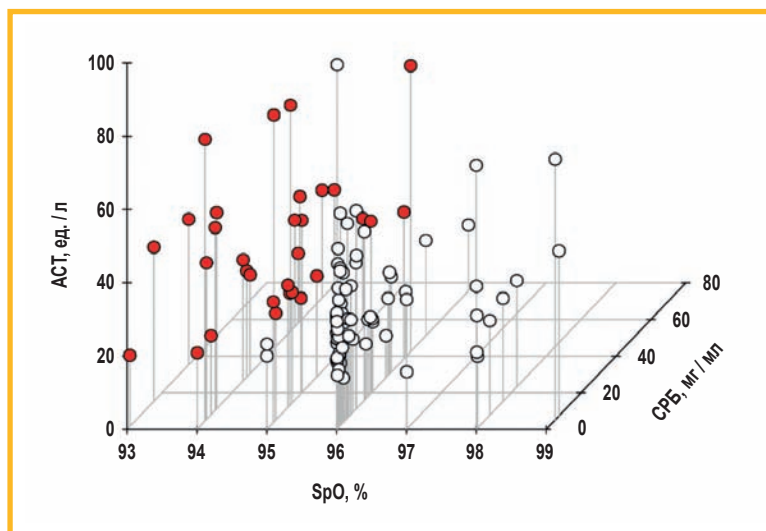


Рис. 1. Результаты кластерного анализа пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар
Примечание: SpO₂ – сатурация крови кислородом; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.

Figure 1. Results of cluster analysis of the patients with COVID-19 on admission to the hospital

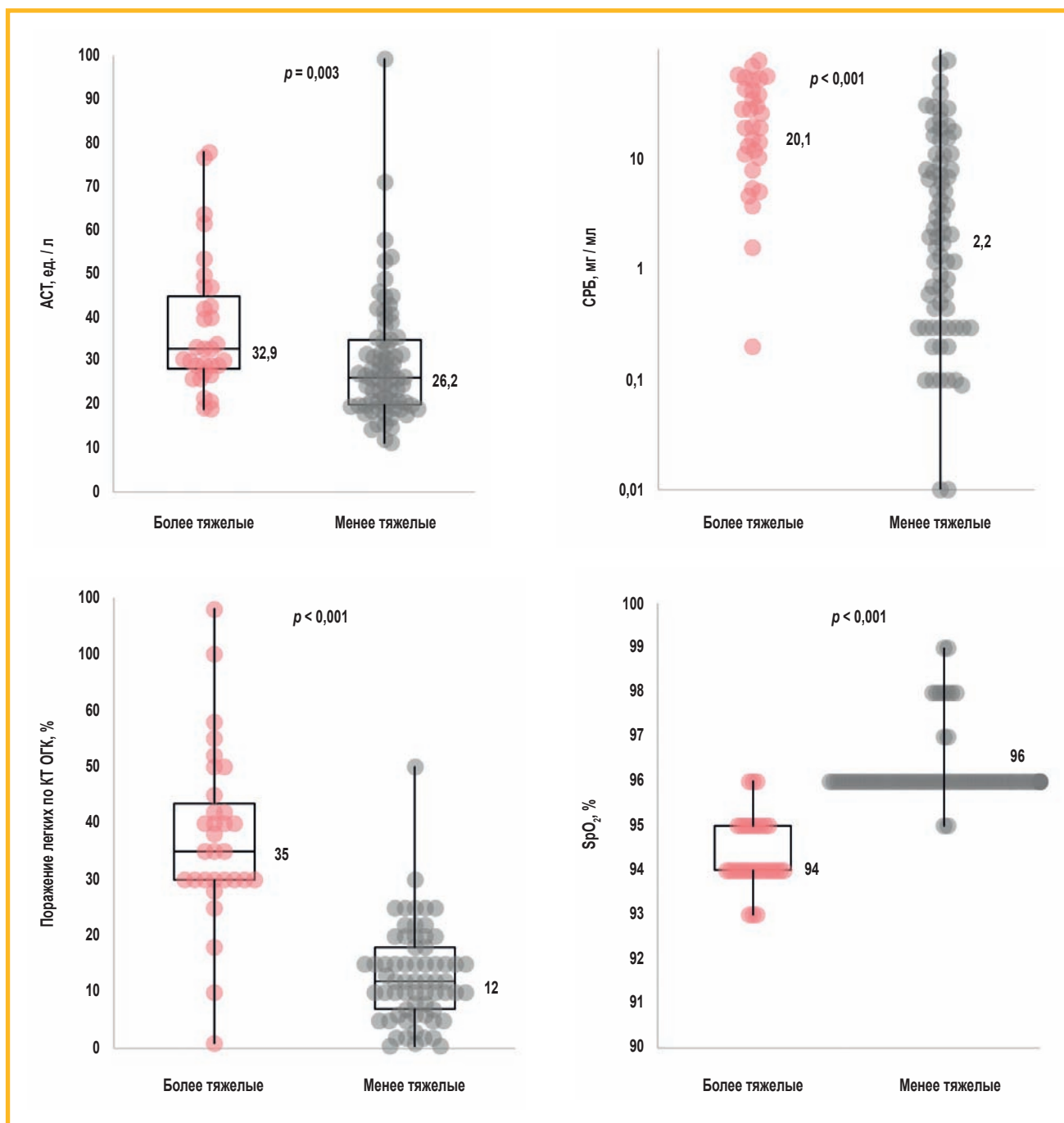


Рис. 2. Результаты кластерного анализа пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар (отдельно каждый фактор)
Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом.

Figure 2. Results of cluster analysis of the patients with COVID-19 on admission to the hospital (each factor separately)

и 43 (37,2; 47) года соответственно; $p = 0,47$). В группе со среднетяжелым течением была несколько выше доля мужчин, по сравнению с группой более легких пациентов (80 % (25 / 31) vs 60 % (45 / 74); $p = 0,08$). Длительность лихорадки не различалась в выделенных группах (1 (1; 5) день – в группе со среднетяжелым течением и 1 (0; 4) день – в группе со более легким течением заболевания; $p = 0,22$), но длительность госпитализации (количество дней в стационаре) была статистически значимо выше в группе более тяжелых пациентов по сравнению с более легкими (22,0 (17,5; 26,5) дня vs 17,0 (14,0; 21,8) дней; $p = 0,01$).

Для определения ФА нейтрофилов и моноцитов в периферической крови использовались НИ и МИ. Me НИ составила 97,9 (96,3; 99) %; Me МИ – 91,2 (84,6; 95) %. В целом полученные результаты составили интервалы нормальных референсных значений.

По данным корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляция МИ в крови и показателя SpO₂ ($\rho = 0,21$; 95%-ный ДИ – 0,005–0,39; $p = 0,04$); обратная корреляция МИ в крови с уровнем СРБ ($\rho = -0,31$; 95%-ный ДИ – (-0,11) – (-0,48; $p = 0,003$) и степенью поражения легких по КТ ($\rho = -0,2$; 95%-ный ДИ – (-0,11) – (-0,48; $p = 0,05$)).

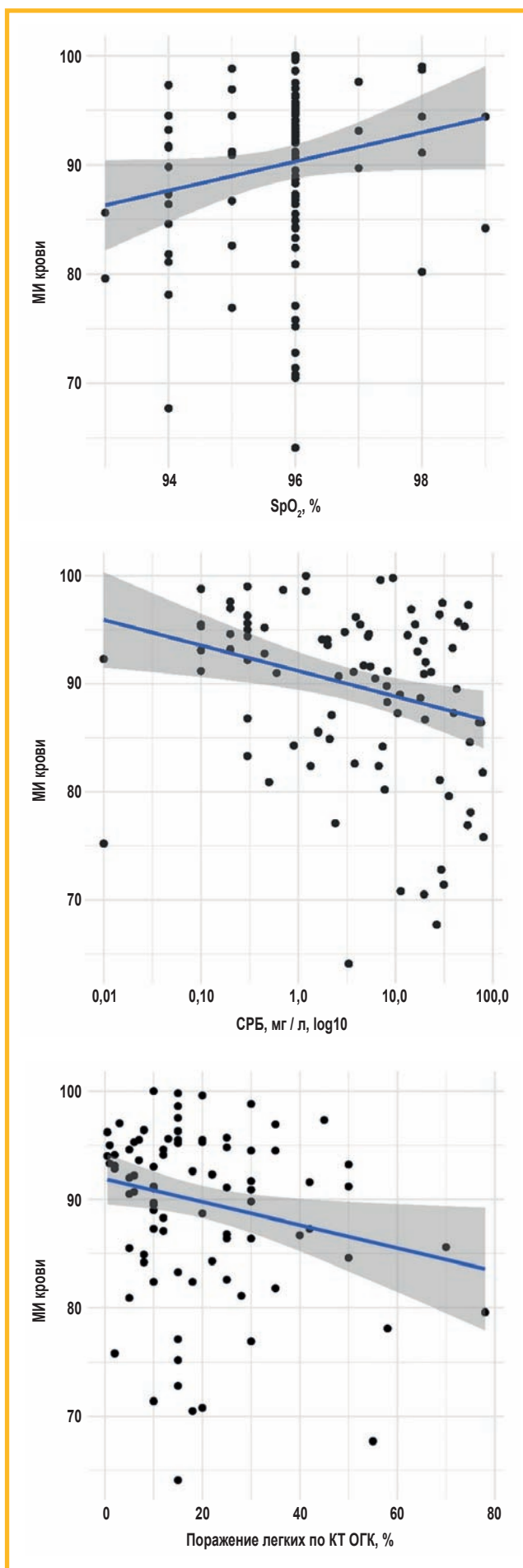


Рис. 3. Взаимосвязь моноцитарного индекса в крови с показателями сатурации крови кислородом, С-реактивного белка и степенью поражения легких по данным компьютерной томографии (на момент поступления в стационар)

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови; SpO₂ – сатурация крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; для расчета линии регрессии и ее 95%-ного доверительного интервала применялся робастный линейный регрессионный анализ.

Figure 3. The relationship between the monocyte index in the blood and the indicators of blood oxygen saturation, C-reactive protein and the degree of lung damage according to computed tomography data (on admission to the hospital).

Note: Robust linear regression analysis was used to calculate the regression line and its 95 % confidence interval.

(рис. 3). Таким образом, более высокий МИ крови (на момент госпитализации) ассоциирован с более низким уровнем СРБ и меньшей степенью поражения легких по КТ ОГК и более высокими показателями пульсоксиметрии.

Также проводился анализ в зависимости от исходной степени тяжести заболевания. МИ крови в зависимости от степени тяжести на момент госпитализации в группе пациентов со среднетяжелым течением был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с легким течением COVID-19: 86,7 (81,4; 91,7) vs 92,6 (86,5; 95,4); $p = 0,01$ (рис. 4).

На следующем этапе проведен анализ данных в динамике в зависимости от исходной степени тяжести заболевания на выборке из 45 пациентов (группа контроля – лица, получавшие стандартное лечение). Установлено, что динамика МИ в крови через 30 дней после начала лечения взаимосвязана с исходной степенью тяжести заболевания (LMEM: динамика через 14 дней ($p = 0,57$), динамика через 30 дней ($p = 0,43$), исходная степень тяжести ($p = 0,09$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяже-

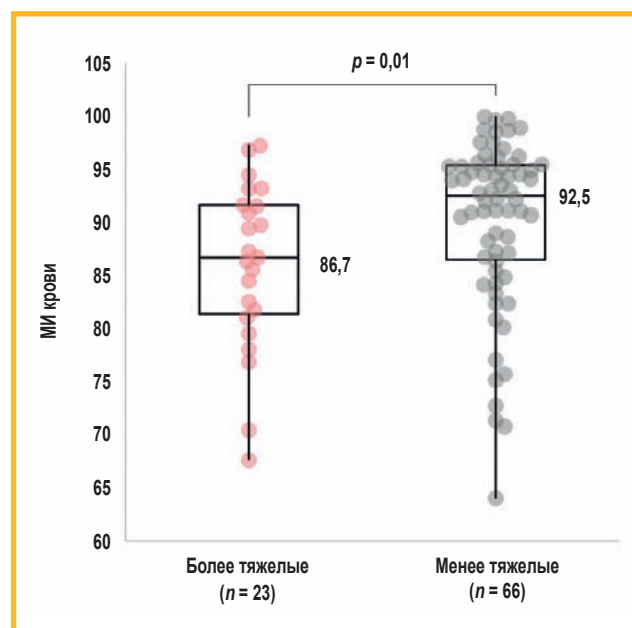


Рис. 4. Моноцитарный индекс крови в зависимости от степени тяжести заболевания на момент госпитализации

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови.

Figure 4. Blood monocyte index depending on the disease severity upon admission

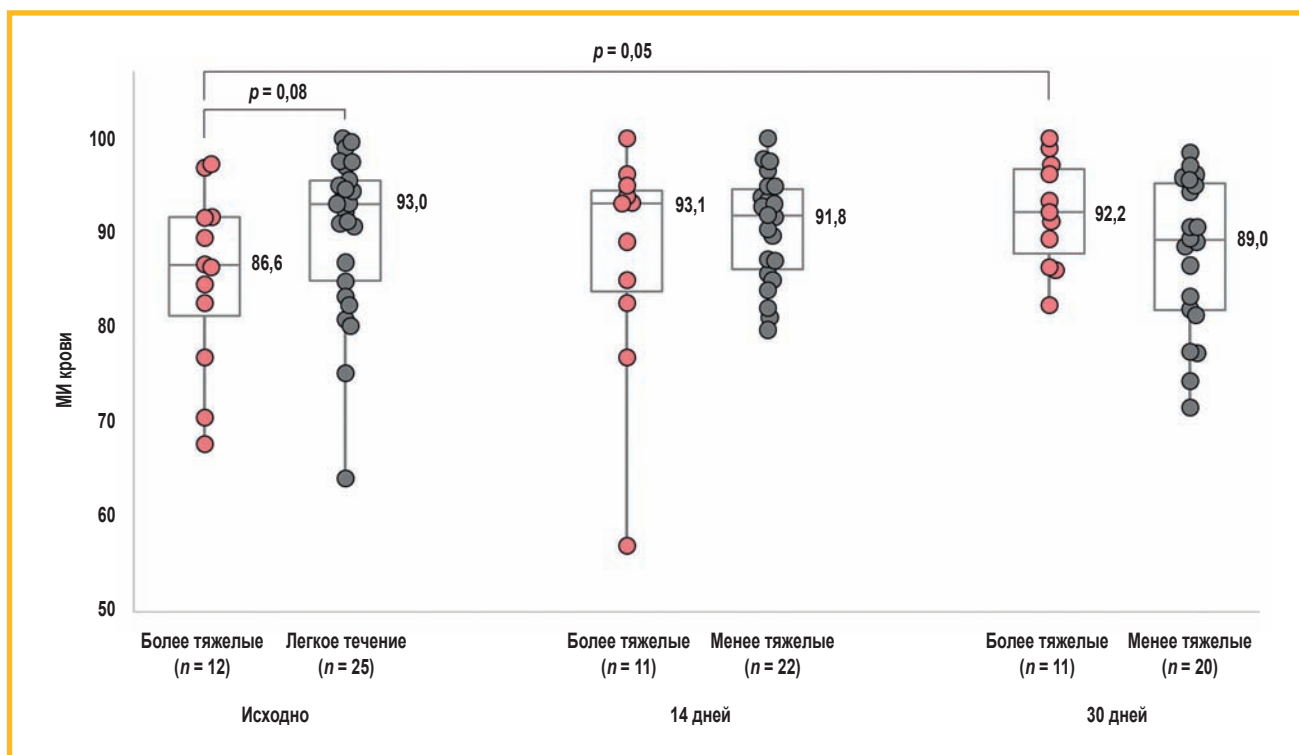


Рис. 5. Динамика моноцитарного индекса в крови в зависимости от степени тяжести на момент госпитализации (у пациентов группы контроля)

Примечание: МИ – моноцитарный индекс крови; p – результаты апостериорных сравнений в рамках соответствующей смешанной линейной модели.

Figure 5. Changes in the blood monocytic index depending on the disease severity upon admission (in the control group)

Note: p – results of a posteriori comparisons within the corresponding mixed linear model.

сти ($p = 0,65$), динамика через 30 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,03$; $R^2_c = 0,16$; $R^2_m = 0,35$). В группе более тяжелых пациентов МИ исходно был несколько ниже по сравнению с таковым у менее тяжелых пациентов (86,6 (81,2; 91,6) vs 93 (84,9; 95,5); $p = 0,08$) (рис. 5). Через 30 дней после начала лечения в стационаре у исходно более тяжелых пациентов МИ статистически значимо увеличился ($p = 0,05$) и стал сопоставим с МИ у исходно менее тяжелых пациентов (92,2 (87,8; 96,7) и 89,2 (81,8; 95,2) соответственно).

НИ крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике гобLMEM: динамика через 14 дней ($p = 0,60$), динамика через 30 дней ($p = 0,52$), исходная степень тяжести ($p = 0,73$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,90$), динамика через 14 дней в значимости от исходной степени тяжести ($p = 0,89$; $R^2_c = 0,06$; $R^2_m = 0,06$).

Значения НИ составили в группе более тяжелых и менее тяжелых пациентов (исходно / через 14 дней / через 30 дней) 97,2 (95,1; 98,9), 97,5 (96,7; 98,8), 97,5 (96,7; 98,8) и 97,7 (95,6; 99), 98,6 (96,4; 99,5), 98,6 (96,4; 99,5) соответственно.

Обсуждение

У госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких изучены ФА гранулоцитов (нейтрофилов и моноцитов), а также кор-

реляционные взаимосвязи с показателями тяжести заболевания. По результатам исследования показано, что Me НИ и МИ составляли интервалы нормальных значений. В то же время по данным корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая корреляция МИ в крови и показателя пульсоксиметрии и обратная корреляция МИ крови с уровнем СРБ и степенью поражения легких по КТ ОГК. Таким образом, более высокий МИ крови (на момент госпитализации) ассоциирован с более низким уровнем СРБ, меньшим поражением легких и более высоким уровнем SpO_2 . ФА моноцитов была ниже в группе пациентов с более тяжелым течением COVID-19.

Динамика МИ крови у пациентов на фоне стандартного лечения через 30 дней после начала лечения взаимосвязана с исходной степенью тяжести COVID-19. В группе более тяжелых пациентов исходно МИ был несколько ниже такового в группе менее тяжелых пациентов. Через 30 дней после начала лечения в стационаре у исходно более тяжелых пациентов МИ статистически значимо увеличился и стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением, в то время как НИ в крови не зависел от исходной степени тяжести и не менялся в динамике.

Во время воспаления моноциты рекрутируются в воспаленные ткани, где они дифференцируются в макрофаги, которые приводят либо к распространению воспаления в тканях, либо его разрешению и репарации тканей, способствуя восстановлению функции тканей. По данным исследований с участием

пациентов с COVID-19 показано заметное увеличение количества макрофагов, происходящих из моноцитов, в различных тканях, включая легкие, кишечник, почки и печень [1, 13, 14].

Цитокины, вырабатываемые и секретируемые макрофагами при COVID-19, особенно IL-6 и IL-1 β , связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, а усиленная инфильтрация макрофагами и моноцитами является отличительной чертой повреждения тканей при тяжелом COVID-19 [15, 16]. Повышенный ответ со стороны воспалительных макрофагов и взаимодействие эпителиальных клеток является ключевым компонентом, который приводит к повреждению тканей и дыхательной недостаточности. По результатам одного из исследований у пациентов с COVID-19 выявлены изменения фенотипов и функции в CD14⁺-моноцитах [17].

Имеются данные об усилении агрегации тромбоцитов и лейкоцитов у пациентов с COVID-19, что связано с усилением экспрессии моноцитарного тканевого фактора (CD142) моноцитами. CD142 инициирует каскад коагуляции, полностью функционирует при экспрессии на поверхности клеток, а повышенная экспрессия CD142 связана с состоянием гиперкоагуляции и повышенной тяжестью заболевания у пациентов с поражением легких при COVID-19 [18, 19]. Повышенная экспрессия CD142 связана с состоянием гиперкоагуляции и тяжелым течением у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких [5].

Также сообщалось, что экспрессия генов цитокинов и хемокинов заметно повышена в макрофагах легких. Хемокины являются мощными рекрутерами воспалительных моноцитов в очаг инфекции. И наоборот, у пациентов с умеренным заболеванием экспрессируются более высокие уровни хемокина CXCL16, который может связываться с рецептором CXCR6 и привлекать специфичные для SARS-CoV-2 CD8⁺ T-клетки. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что макрофаги легких рекрутируют воспалительные моноциты и вырабатывают цитокины, которые способствуют гипертрофии при тяжелой форме COVID-19 [19].

В периферической крови у пациентов с COVID-19 наблюдается увеличение количества моноцитов. По данным проточного цитометрического анализа *W. Wen et al.* показано увеличение популяций CD14⁺CD16⁺, GM-CSF⁺CD14⁺ и IL-6⁺CD14⁺субпопуляций воспалительных моноцитов [20]. Содержание CD14⁺CD16⁺ моноцитов, продуцирующих IL-6, коррелировало с тяжестью заболевания [21].

Несмотря на то, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 не были обследованы, благодаря полученным результатам будут рассмотрены дополнительные данные для разработки новых терапевтических вмешательств, основанных на выявленных изменениях иммунной системы при COVID-19.

Заключение

Установлено, что при осложненных формах COVID-19 снижается ФА моноцитарно-макрофагального звена

врожденного иммунитета. Степень снижения ФА моноцитов напрямую связана с тяжестью COVID-19. ФА нейтрофилов при среднетяжелом и легком течении COVID-19 не нарушалась, она зависела от исходной степени тяжести и не менялась в динамике. МИ в крови у исходно более тяжелых пациентов статистически значимо увеличился и через 30 дней после начала лечения стал сопоставим с таковым у пациентов с легким течением COVID-19.

Литература

1. Shaath H., Vishnubalaji R., Elkord E., Alajez N.M. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19. *Cells*. 2020; 9 (11): 2374. DOI: 10.3390/cells9112374.
2. Liao M., Liu Y., Yuan J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.
3. Wu K., Chen L., Peng G. et al. A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses. *J. Virol.* 2011; 85 (11): 5331–5337. DOI: 10.1128/jvi.02274-10.
4. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1070–1076. DOI: 10.1038/s41591-020-0944-y.
5. Koenig D.S., Beegun I., Jouve C.C. et al. Disrupted resolution mechanisms favor altered phagocyte responses in COVID-19. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): e54–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319142.
6. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
7. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – current perspectives. *Pulmonology*. 2021; 27 (5): 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
8. Borges L., Pithon-Curi T.C., Curi R., Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674.
9. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A., Scapini P. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology*. 2019; 156 (1): 23–32. DOI: 10.1111/imm.13005.
10. Giacalone V.D., Margaroli C., Mall M.A., Tirouvanziam R. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 851. DOI: 10.3390/ijms21030851.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные клинические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
12. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. New Jersey: John Wiley & Sons. 2009. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318393027_Finding_Groups_in_Data_An_Introduction_to_Cluster_Analysis
13. Bang S., Xie Y.K., Zhang Z.J. et al. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (8): 3568–3582. DOI: 10.1172/JCI99888.
14. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
15. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
16. Chua R.L., Lukassen S., Trump S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–979. DOI: 10.1038/s41587-020-0602-4.

17. Mann E.R., Menon M., Knight S.B. et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197.
18. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
19. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathology.* 2021; 191 (1): 4–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
20. Wen W., Su W., Tang H. et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020; 7 (6): 998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.

Поступила: 19.05.23

Принята к печати: 05.06.24

References

1. Shaath H., Vishnubalaji R., Elkord E., Alajez N.M. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19. *Cells.* 2020; 9 (11): 2374. DOI: 10.3390/cells9112374.
2. Liao M., Liu Y., Yuan J. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.
3. Wu K., Chen L., Peng G. et al. A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses. *J. Virol.* 2011; 85 (11): 5331–5337. DOI: 10.1128/jvi.02274-10.
4. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1070–1076. DOI: 10.1038/s41591-020-0944-y.
5. Koenis D.S., Beegun I., Jouvencé C.C. et al. Disrupted resolution mechanisms favor altered phagocyte responses in COVID-19. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): e54–71. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319142.
6. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
7. Boechat J.L., Chora I., Morais A., Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – current perspectives. *Pulmonology.* 2021; 27 (5): 423–437. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.
8. Borges L., Pithon-Curi T.C., Curi R., Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674.
9. Costa S., Bevilacqua D., Cassatella M. A., Scapini P. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology.* 2019; 156 (1): 23–32. DOI: 10.1111/imm.13005.
10. Giacalone V.D., Margaroli C., Mall M.A., Tirouvanziam R. Neutrophil adaptations upon recruitment to the lung: new concepts and implications for homeostasis and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 851. DOI: 10.3390/ijms21030851.
11. Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 9 (October 26, 2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (in Russian).
12. Kaufman L., Rousseeuw P. J. Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. New Jersey: John Wiley & Sons. 2009. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318393027_Finding_Groups_in_Data_An_Introduction_to_Cluster_Analysis
13. Bang S., Xie Y.K., Zhang Z.J. et al. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (8): 3568–3582. DOI: 10.1172/JCI99888.
14. Chiang N., Libreros S., Norris P.C. et al. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–5311. DOI: 10.1172/JCI129448.
15. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
16. Chua R.L., Lukassen S., Trump S. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38 (8): 970–979. DOI: 10.1038/s41587-020-0602-4.
17. Mann E.R., Menon M., Knight S.B. et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197.
18. Ripa M., Galli L., Poli A. et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (3): 451–457. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.
19. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathology.* 2021; 191 (1): 4–17. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
20. Wen W., Su W., Tang H. et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020; 6: 31. DOI: 10.1038/s41421-020-0168-9.
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020; 7 (6): 998–1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041.

Received: May 19, 2023

Accepted for publication: June 05, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Гайнитдинова Вилия Вилевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Скли-

фосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Осипов Валерий Николаевич – старший врач-терапевт Федерального государственного казенного учреждения здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»; тел.: (916) 367-60-22; e-mail: valetsosiptsov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1027-7620>)

Valery N. Osiptsov, Senior General Practitioner, Federal State Budgetary Institution of Healthcare “Main Military Clinical Hospital of the Troops of the National Guard of the Russian Federation”; tel.: (916) 367-60-22; e-mail: valetsosiptsov@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1027-7620>)

Бишева Ирина Васильевна — научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Irina V. Bisheva, Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: ibisheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8143-7356>)

Сходова Светлана Анатольевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Svetlana A. Skhodova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: skhodova2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-9307>)

Хромова Екатерина Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

Ekaterina A. Khromova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: kate.khromova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4003-9976>)

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

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical

University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16, e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Крюкова Надежда Олеговна — к. м. н., ассистент 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; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Nadezhda O. Kryukova, Candidate of Medicine, Assistant, 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) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)

Соколова Елизавета Сергеевна — ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: 1999@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>)

Elizaveta S. Sokolova, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: 1999@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-8010>)

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; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Костинов М.П. — разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи

Гайнитдинова В.В. — анализ и интерпретация полученных данных, описание материала

Осипцов В.Н. — сбор материала, набор групп исследования

Бишева И.В. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Сходова С.А. — проведение лабораторных исследований (оценка фагоцитарного звена иммунитета, проточная цитофлуориметрия)

Хромова Е.А. — сбор материала, набор групп исследования

Баранова И.А. — анализ литературы, библиография

Крюкова Н.О. — анализ зарубежной литературы, подготовка статьи к отправке в печать

Соколова Е.С. — анализ и интерпретация полученных данных

Чучалин А.Г. — научная концепция, окончательное редактирование и утверждение для публикации рукописи

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

Authors Contribution

Kostinov M.P. — conceptualization, study design, editing of the text of the article

Gaynitdinova V.V. — analyzing and interpreting the data obtained, describing the material

Osiptsov V.N. — collection of the material, recruitment of the study groups

Bisheva I.V. — conducting the laboratory studies (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Skhodova S.A. — conducting the laboratory studies (assessment of the phagocytic link of immunity, flow cytometry)

Khromova E.A. — collection of the material, recruitment of the study groups

Baranova I.A. — literature analysis, bibliography

Kryukova N.O. — analyzing foreign literature, preparing the article for publication

Sokolova E.S. — analyzing and interpreting the data obtained

Chuchalin A.G. — scientific conception, final editing and approval of the manuscript for publication

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



Оценка действия CFTR-модуляторов при наличии в генотипе пациентов с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A

М.Г.Краснова¹ ✉, А.С.Ефремова¹, Ю. Л.Мельяновская¹, С.А.Красовский¹⁻³, Д.О.Мокроусова¹, Т.Б.Бухарова¹, Н.В.Булатенко¹, Е.И.Кондратьева¹, Д.В.Гольдштейн¹

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

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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 4

Резюме

Около 13 % всех вариантов, вызывающих проявление муковисцидоза (МВ), являются вариантами сплайсинга в гене *CFTR*, однако на данный момент такие варианты изучены недостаточно. **Целью** исследования явилось изучение варианта сплайсинга 2789+5G>A на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели кишечных органоидов (КО) у пациентов с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3. **Материалы и методы.** Представлены клинические особенности течения МВ у 2 пациентов-носителей варианта 2789+5G>A в гетерозиготном состоянии с генетическими вариантами гена *CFTR* I и VII классов. Использованы данные истории болезни, метод определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП), метод КО, форсколиновый тест. **Результаты.** Определена клиническая картина: течение заболевания средней тяжести, сохранность поджелудочной железы. Также методом ОРКП показана сохранность функции хлорного канала. По данным исследования культуры КО, полученной из ткани кишечника, показана умеренная остаточная функциональная активность хлорного канала. Кроме того, установлена чувствительность варианта 2789+5G>A к действию всех протестированных CFTR-модуляторов. **Заключение.** Установлено, что вариант сплайсинга 2789+5G>A характеризуется умеренной остаточной функциональной активностью CFTR-канала, чувствителен ко всем таргетным препаратам, однако самым эффективным CFTR-модулятором при данном варианте является тезакафтор.

Ключевые слова: CFTR, муковисцидоз, определение разности кишечных потенциалов, кишечные органоиды, форсколиновый тест, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18. Участниками исследования или их законными представителями (если возраст участников моложе 15 лет) подписано информированное добровольное согласие.

© Краснова М.Г. и соавт., 2024

Для цитирования: Краснова М.Г., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Мокроусова Д.О., Бухарова Т.Б., Булатенко Н.В., Кондратьева Е.И., Гольдштейн Д.В. Оценка действия CFTR-модуляторов при наличии в генотипе пациентов с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 857–868. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868

Therapeutic effect of CFTR modulators in cystic fibrosis patients with the 2789+5G>A splice variant in the genotype

Maria G. Krasnova¹ ✉, Anna S. Efremova¹, Yulia L. Melyanovskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy¹⁻³, Diana O. Mokrousova¹, Tatiana B. Bukharova¹, Natalya V. Bulatenko¹, Elena I. Kondratyeva¹, Dmitry V. Goldshtein¹

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

² 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 Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department: Kolomenskiy pr. 4, Moscow, 115446, Russia

Abstract

About 13% of all variants causing cystic fibrosis are splice variants of the *CFTR* gene; at the moment, such variants are not well studied. **The aim** was to investigate the effect of the splicing variant 2789+5G>A on the phenotypic manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy in an intestinal organoids model in the patients with genotypes 2789+5G>A/L732X and 2789+5G>A/CFTRdele2,3. **Methods.** The medical history data, intestinal current measurement (ICM), and forskolin-induced swelling assay in the intestinal organoids were used. **Results.** The clinical features of the course of CF in 2 patients, carriers of the 2789+5G>A variant in a heterozygous state with genetic variants of the *CFTR* gene of classes I and VII, are presented. Clinical picture: the disease is of moderate severity; the pancreas is sufficient. The ICM method demonstrated the preservation of the chloride channel function. Assays on the cultured organoids obtained from the intestinal tissue showed moderate residual functional activity of the chloride channels. In addition, the 2789+5G>A variant is sensitive to all tested CFTR modulators. **Conclusions.** The splicing variant 2789+5G>A is characterized by moderate residual functional activity of the CFTR channel and is sensitive to all targeted treatments. However, the most effective CFTR modulator for this genetic variant is tezacaftor.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, intestinal current measurement, intestinal organoids, forskolin-induced swelling, targeted therapy.

Conflict of interest. The authors declared no potential conflicts of interest.

Funding. This research was funded by the state assignment of Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study and the informed voluntary consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on October 15, 2018. The study participants or their legal representatives (if the participants are under 15 years of age) signed the informed voluntary consent.

© Krasnova M.G. et al., 2024

For citation: Krasnova M.G., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Mokrousova D.O., Bukharova T.B., Bulatenko N.V., Kondratyeva E.I., Goldshtein D.V. Therapeutic effect of CFTR modulators in cystic fibrosis patients with the 2789+5G>A splice variant in the genotype. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 857–868 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868

Муковисцидоз (МВ) – наиболее распространенное аутосомно-рецессивное жизнеугрожающее генетическое заболевание у представителей европеоидной расы. На данный момент известно > 2 100 различных вариантов гена *CFTR* (регулятор трансмембранной проводимости при МВ (MIM #602421; Gen-Bank NM 000492.3)), однако патогенность доказана только для 1 085 из них [1].

МВ характеризуется вариабельной клинической картиной, что является прямым следствием комбинации генетических факторов и условий среды, поэтому установление взаимосвязи между фенотипическими проявлениями заболевания и вызывающими их молекулярными нарушениями является важной междисциплинарной задачей на стыке медицины и биологии [2].

Причиной возникновения МВ являются нарушения функционирования канала CFTR. На данный момент выделяются 7 классов вариантов гена *CFTR*, приводящих к заболеванию [3]. Варианты, относящиеся к I–III и VII классам, характеризуются серьезными нарушениями в функционировании канала CFTR (например, нонсенс-опосредованная деградация мРНК, связанная преимущественно с преждевременным стоп-кодоном, отсутствие синтеза белка, нарушение транспорта белка на мембрану, а также крупномасштабные делеции в гене *CFTR*) [3].

Исследован вариант 2789+5G>A (с.2657+5G>A) у пациентов ($n = 2$) с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3. Вариант L732X (с.2195T>G) встречается с частотой 0,08 %, приводит к преждевременной терминации синтеза белка в регуляторном домене, что позволяет отнести его к варианту I класса [4]. Вариант CFTRdele2,3 (с.54-5940_273+10250del121kb) встречается с частотой 6,11 %, относится к варианту VII класса [4]. Частота встречаемости варианта 2789+5G>A в Российской Федерации составляет 0,39 % и относится он к варианту V класса [4], в европейском регистре данный вариант встречается с частотой 0,72 % [5]. Наличие

данного патогенного варианта сплайсинга приводит к пропуску 16-го экзона и характеризуется мягким течением заболевания с сохранением функции поджелудочной железы [6]. Однако в литературе обнаружено клиническое наблюдение за пациентом с вариантом 2789+5G>A и поджелудочной недостаточностью [7].

В инструкции к препаратам ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и лумакафтор + ивакафтор данный вариант не включен, но подходит ивакафтор и ивакафтор + тезакафтор [8, 9].

При изучении варианта 2789+5G>A для оценки функциональной активности канала CFTR применен комплексный подход, включающий в себя оценку клинических проявлений, а также анализ функциональной активности эпителиальных каналов методом определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) и проведение форсколинового теста на кишечных органоидах (КО), замкнутых 3D-структурах, получаемых из нативной ткани кишечника, выращенных *in vitro* и повторяющих строение и свойства ткани *in vivo* [10].

Оценка функциональной активности CFTR-канала на КО проводилась при помощи форсколинового теста. Форсколин – это соединение, активирующее аденилатциклазу и вызывающее увеличение уровня циклического аденозинмонофосфата и стимуляцию функциональной активности CFTR-канала на мембране клеток. Форсколиновый тест на КО можно использовать для изучения функциональной активности канала CFTR и оценки эффективности действия целевых препаратов.

На сегодняшний день известно 5 классов CFTR-модуляторов:

- молекулы-супрессоры, предотвращающие преждевременную терминацию синтеза CFTR;
- корректоры, исправляющие дефекты фолдинга и посттрансляционных модификаций;
- потенциаторы, улучшающие проводимость канала CFTR;

- стабилизаторы, «закрепляющие» нестабильный белок CFTR на плазматической мембране, предотвращая тем самым его преждевременную деградацию и расщепление в лизосомах;
- амплификаторы, увеличивающие экспрессию мРНК CFTR [11].

Молекулы-супрессоры терминации не используются для терапии пациентов с МВ, к ним относятся аталурен (РТС124) и ELX-02. Корректоры лумакафтор (VX-809), тезакафтор (VX-661) и элексакафтор (VX-445) одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*Food and Drug Administration – FDA*), как и потенциатор ивакафтор (VX-770), на данный момент используются в таргетной терапии пациентов с МВ [11]. Эффективность стабилизатора кавазонстата N91115 при клинических испытаниях не установлена. Амплификатор незоликафтор (РТИ-428) проходит клинические испытания, однако существуют исследования, проведенные на клетках CFBEo-, по данным которых доказано, что совместное применение РТИ-428 с комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор приводит к значительному усилению терапевтического эффекта [12]. Подобрать эффективную таргетную персонализированную терапию зарегистрированными таргетными препаратами для пациентов с редкими нуклеотидными вариантами гена CFTR возможно при оценке набухания КО при воздействии форсколина.

Целью работы явилось исследование влияния варианта сплайсинга 2789+5G>A на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели КО у пациентов с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3.

Материалы и методы

Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18. Участниками исследования или их законными представителями (если возраст участников моложе 15 лет) подписано информированное добровольное согласие.

Метод определения разницы кишечных потенциалов. Для оценки функции ионных каналов использовался метод ОРКП [13–15]. Эксперимент методом ОРКП проводился согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [14–18] в 3 этапа, описанных в работе [16].

Группу контроля (отрицательный контроль) составили здоровые добровольцы ($n = 18$), группу сравнения (положительный контроль) – пациенты с МВ ($n = 5$) – носители варианта F508del в гомозиготном состоянии (отсутствие комплексных аллелей подтверждено секвенированием) и лица ($n = 25$) с сохранной функцией поджелудочной железы («мягкий» генотип) [13].

Получение биопсийного материала. При ОРКП и проведении метода КО у пациентов с МВ были получены биоптаты прямой кишки. Забор биоптатов проводился на оборудовании *Olympus* с использованием щипцов *EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-230U)* согласно инструкции. Размер полученных биоптатов составлял 3–5 мм. Исследовались биоптаты пациентов ($n = 2$) с вариантом 2789+5G>A с генотипами 2789+5G>A/L732X (ОРКП и КО) и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 (только КО).

Получение культур кишечных органоидов. При получении культур КО и выполнении форсколинового теста были использованы протоколы и статьи, разработанные и написанные под руководством Д.Бекмана [19, 20]. Для получения кондиционированных сред были использованы следующие линии клеток: L-фибробласты мыши, трансфицированные Wnt-3A-экспрессирующим вектором, НЕК293 клетки, трансфицированные Noggin-экспрессирующим вектором (обе линии были предоставлены Д.Бекманом), и НЕК293T–R-spondin-1 mFc клетки, трансфицированные R-spondin-1-экспрессирующим вектором (SCC111, *Merck Millipore S.A.S., Molsheim, Франция*). Культивирование проводилось при 37 °C при использовании 5%-го CO₂. Для селективного роста трансфицированных клеток, образующих Noggin или Wnt-3A, в среду дополнительно вносились селективные антибактериальные препараты G418 или зеоцин соответственно. Полученные кондиционированные среды хранились при +4 °C. Для выделения достаточного количества КО использовались 2–4 ректальных биоптата. Изоляции крипты из биоптатов предшествовали серия промывок средой Advanced DMEM/F12 и раствором PBS, а затем инкубация с раствором 10 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). После этого осажденные крипты смешивались с матригелем и высевались в культуральные планшеты.

КО необходимо пересевать примерно 1 раз в неделю. В случае быстрого роста пассирование можно проводить через 4–6 дней после посева. Если культуры растут медленно (что может быть обусловлено не только качеством среды, но и генетическими отличиями между культурами), их пересевают на 8–10-й день.

В состав культуральной среды входят следующие компоненты:

- среда Advanced DMEM/F12 (*Thermo Fisher Scientific, США*);
- Wnt-3A-кондиционированная среда (получена самостоятельно);
- Noggin-кондиционированная среда (получена самостоятельно);
- R-spondin-1-кондиционированная среда (получена самостоятельно);
- mEGF (*Prospec*);
- добавка B27 (*Life Technologies: Gibco, США*);
- N-ацетилцистеин (*Sigma-Aldrich, США*);
- никотинамид (*Sigma-Aldrich, США*);
- A83-01 (*Tocris, Великобритания*);
- SB 202190 (*Sigma-Aldrich, США*);
- примоцин (*InvivoGen, США*).

Форсколиновый тест на кишечных органоидах. Для проведения форсколинового теста КО высевались на 96-луночные планшеты. Через 24 ч КО окрашивались *Calcein AM (Biotium)*, затем осуществлялась стимуляция форсколином в стандартных концентрациях 0, 128 и 5 мкМ. Обработка продолжалась в течение 60 мин. На определенных временных точках (0, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин) осуществлялась съемка «фиксированных» полей с использованием флуоресцентного микроскопа *Axio Observer D1 (Zeiss, Германия)*. Корректоры VX-809, VX-661 и VX-445 (*Selleckchem, США*) добавлялись (3,5 мкМ) на этапе посева органоидов, а потенциатор VX-770 (*Selleckchem, США*) 3,5 мкМ — одновременно с форсколином. Количественный анализ набухания органоидов проводился при помощи программы *Image J*. При построении графика (*RStudio*) рассчитывалась площадь под кривой (*Area Under the Curve* — AUC) зависимости изменения площади органоидов от времени с помощью программы *Microsoft Excel* (2019).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы *RStudio*, данные представлены в виде медианы (25-й и 75-й перцентили). В качестве контроля сравнения использовалась культура, полученная от пациента с генотипом F508del/F508del.

Результаты

2789+5G>A является патогенным вариантом гена *CFTR*, относится к V классу генетических вариантов, имеет различные клинические проявления и занимает 21-е место (0,39 %) в Российском регистре больных МВ (2021) [4]. Вариант приводит к изменению сайта сплайсинга из-за замены 5-го нуклеотида в приэкзонной области (16-й интрон).

Результаты включают в себя описание клинических особенностей течения МВ у 2 пациентов-носителей варианта 2789+5G>A в гетерозиготном состоянии с генетическими вариантами гена *CFTR* I и VII классов и исследования с помощью метода ОРКП и форсколинового теста на КО.

По данным клинического наблюдения № 1 представлена клиническая картина течения МВ у пациента с генотипом 2789+5G>A/L732X.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 2015 года рождения наблюдается в центре МВ с клиническим диагнозом МВ, смешанная форма (E84.8), среднетяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность 0-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический риносинусит.

Сопутствующий диагноз: функциональный мегаколон, стадия субкомпенсации. Долихосигма.

Микробиологический диагноз: хроническая инфекция *Staphylococcus aureus*.

Генетический диагноз: 2789+5G>A/L732X.

Анамнез: диагноз МВ установлен по результатам неонатального скрининга, подтвержден положительными результатами потовой пробы (проводимость пота — 96 и 104 ммоль / л NaCl). Показатели панкреатической эла-

стазы-1 составили 72,5 и 89,43 мкг / г кала при норме > 200 мкг / г, при этом высоких доз панкреатина с заместительной целью не получала. В возрасте 1,5 мес. госпитализирована с клинической картиной синдрома псевдо-Баргтера.

При осмотре в возрасте 6 лет 8 мес. состояние удовлетворительное, жалоб нет. Масса тела — 21,5 кг, рост 117 см, индекс массы тела (ИМТ) — 15,7 кг / м² (58-й перцентиль; по Z-score — 0,21); сатурация артериальной крови кислородом — 97 %. Кожа и видимые слизистые чистые. Кашель редкий, непродуктивный. Носовое дыхание свободное, без отделяемого. В легких дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 28 в минуту. Сердечные тоны звучные, шумов нет. Частота сердечных сокращений — 106 в минуту. Живот несколько увеличен в объеме, доступен глубокой пальпации. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Край эластичный. Стул 1 раз в день, без видимой стеатореи.

Результаты обследования:

- функция внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 100 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 109 %;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы;
- бактериологическое исследование: умеренный рост *Staphylococcus aureus*;
- копрологическое исследование: присутствие нейтрального жира;
- биохимический анализ крови без патологических изменений.

Терапия:

- пероральный прием панкреатина — 50 000 Ед. в сутки жирорастворимых витаминов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты;
- ингаляционное введение дорназы-альфа и гипертонического раствора NaCl;
- антибактериальная терапия при обострении хронического бронхита или в случае острой респираторной вирусной инфекции.

У младшего брата пациентки также диагностирован МВ, генотип тот же — 2789+5G>A/L732X. При этом отмечены высокие показатели панкреатической эластазы-1 > 500 мкг / г кала.

Оценка функциональной активности эпителиальных ионных каналов методом определения разницы кишечных потенциалов у пациента с генотипом 2789+5G>A/L732X. Учитывая расхождение клинической картины и результатов лабораторных исследований (в генотипе присутствует «мягкий» патогенный вариант (V класс), при котором показатель распространенности недостаточности поджелудочной железы составляет 0,41, т. е. 41 % пациентов с данным вариантом в генотипе имеют панкреатическую недостаточность при наличии 2-го патогенного варианта I, II или III класса, у ребенка отмечено снижение функции поджелудочной железы — панкреатическая эластаза-1 < 100 мкг / г кала, что соответствует тяжелой степени панкреатической недостаточности при минимальной дозе панкреатических ферментов в качестве заместительной терапии, отсутствие типичного кишечного синдрома и нутритивного дефицита, наличие в семье младшего ребенка с МВ и сохранной функцией поджелудочной железы и аналогичным генотипом, рожденного в том

же браке), рекомендовано проведение исследования ОРКП.

По результатам обследования методом ОРКП показано (см. таблицу, рис. 1), что плотность тока короткого замыкания (ΔI_{sc}) в ответ на введение амилорида (натриевые ENaC-каналы) составила $-32,17 \pm 10,38 \mu A / cm^2$. Изменение ΔI_{sc} в ответ на введение форсколина (хлорные CFTR-каналы) составило $10,17 \pm 1,34 \mu A / cm^2$. В ответ на введение гистамина (кальциевые CaCCs-каналы) ΔI_{sc} изменяется в отрицательную сторону, что отражает отток ионов калия из клетки. При этом плотность тока составила $20,17 \pm 5,72 \mu A / cm^2$. Метод ОРКП свидетельствует о сниженной функции канала CFTR, результаты соответствуют «мягкому» генотипу.

Клиническая картина пациента с генотипом 2789+5G>A/CFTRdele2,3 представлена по данным клинического наблюдения № 2.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 1986 года рождения наблюдается в центре МВ взрослых с марта 2004 г. с диагнозом МВ тяжелого течения. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Диффузные

Таблица
Показатели плотности тока короткого замыкания ($\mu A / cm^2$) при введении стимуляторов у пациента с генотипом 2789+5G>A/L732X в сравнении с референсными значениями [21]

Table
Short circuit current density ($\mu A/cm^2$) upon administration of the stimulants in a patient with 2789+5G>A/L732X genotype in comparison with the reference values [21]

ΔI_{sc} , $\mu A / cm^2$	Амилорид (натриевые ENaC-каналы)	Форсколин (хлорные CFTR-каналы)	Гистамин (кальциевые CaCCs-каналы)
Биоптат:			
• № 1	-49	11	27,5
• № 2	-22	8	21,5
• № 3	-25,5	11,5	11,5
M \pm m больного	$-32,17 \pm 10,38$	$10,17 \pm 1,34$	$20,17 \pm 5,72$
F508del / F508del	$-15,70 \pm 3,51$	$3,33 \pm 0,63$	$17,83 \pm 3,57$
«Мягкий» генотип	$-17,73 \pm 4,35$	$14,25 \pm 1,78$	$47,52 \pm 32,52$
Контрольная группа	$-7,67 \pm 1,76$	$26,72 \pm 2,66$	$109,76 \pm 8,18$

Примечание: ΔI_{sc} – плотность тока короткого замыкания.

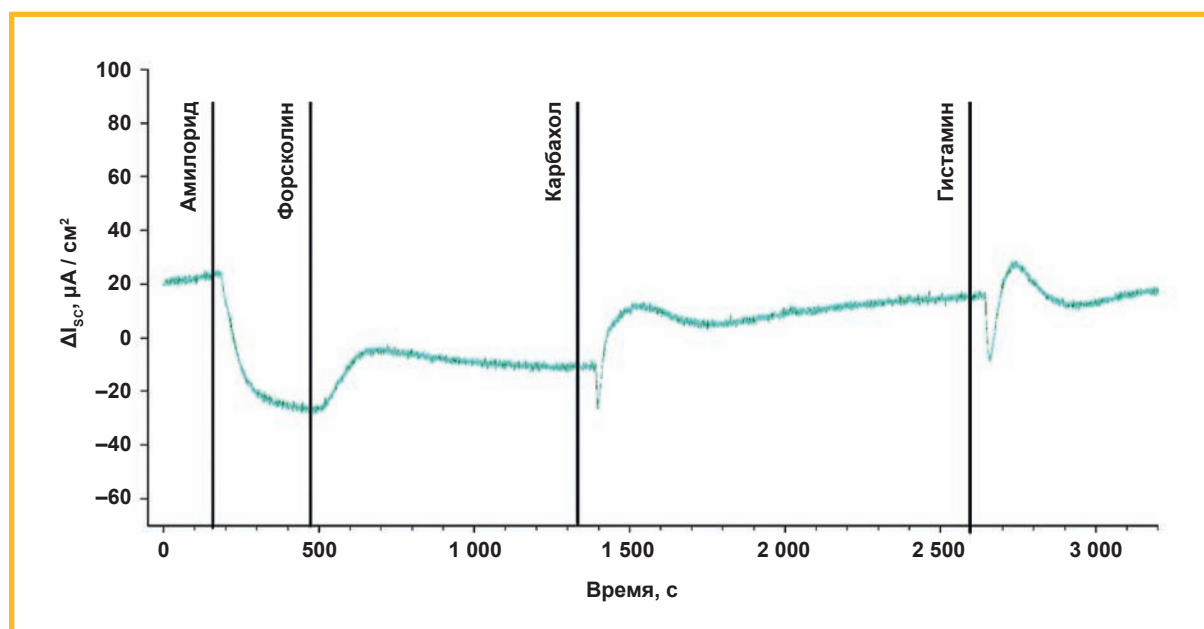


Рис. 1. Результаты определения разницы кишечных потенциалов у пациента с генотипом 2789+5G>A/L732X

Примечание: ΔI_{sc} – плотность тока короткого замыкания; при добавлении амилорида (натриевые ENaC-каналы) происходило снижение тока короткого замыкания, ответная реакция ткани на форсколин (хлорные CFTR-каналы) ослаблена, на введение карбахола и гистамина (кальциевые CaCCs каналы) наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону.

Figure 1. ICM values in a patient with 2789+5G>A/L732X genotype

Note: The addition of amiloride (sodium ENaC channels) was associated with a decrease in the short circuit current and weakening of the tissue response to forskolin (chloride CFTR channels). The addition of carbachol and histamine (calcium CaCCs channels) was associated with a change in the short circuit current in the negative direction.

двухсторонние бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Фиброателектаз верхней доли левого легкого. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический полипозный риносинусит, состояние после оперативного лечения осенью 2020 г.

Хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*.

Генотип 2789+5G>A/CFTRdele2,3.

Осложнения: хронический калькулезный холецистит, ремиссия.

При осмотре (2024) предъявляет жалобы на ежедневный кашель с умеренным количеством слизисто-гноющей мокроты, одышку при быстрой ходьбе, эпизоды слабости, крохотарканья и субфебрилитета.

Из анамнеза известно, что клинически заболевание проявляется с раннего возраста и выражается рецидивирующей бронхолегочной инфекцией и «стертыми» проявлениями панкреатической недостаточности. Диагноз МВ установлен в апреле 1997 г. в возрасте 11 лет на основании клинической картины и положительной потовой пробы (хлориды пота по Гибсону–Куку – 64 ммоль / л), с того же времени отмечено хроническое инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*.

Регулярное наблюдение специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства началось с весны 2004 г. Показатели респираторной функции при этом составляли:

- ФЖЕЛ – 87 %_{долж.};
- ОФВ₁ – 82 %_{долж.}

Нутритивный дефицит (рост – 174 см, масса тела – 55 кг, ИМТ – 18,2 кг / м²). Объем проводимой терапии заключался в ежедневном проведении базисной терапии и регулярных курсах антибактериального лечения, в т. ч. внутривенно. Осенью 2020 г. проведено оперативное вмешательство по поводу полипозного риносинусита с положительным эффектом.

Несмотря на проводимую терапию, в последние годы состояние ухудшилось: нарастали проявления хронического бронхита, отмечено сокращение периода ремиссии после антибактериальной терапии, потребовалось усиление антибактериального и базисного лечения, манифестировала одышка. Клиническое ухудшение сопровождалось структурными изменениями легочной ткани. К 2021 г. постепенно сформировался фиброателектаз верхней доли правого легкого, а максимальный показатель ОФВ₁ в этот период составил 46 %_{долж.}

С января 2022 г. пациентка начала прием препарата таргетной терапии ивакафтор, терапия продолжается до настоящего времени. На фоне терапии отмечена умеренная стабилизация состояния: уменьшение проявлений бронхита, большая продолжительность ремиссии после антибактериальной терапии и уменьшение необходимости в ней. Также в 2022–2024 гг. отмечен прирост ОФВ₁ до 58–61 %_{долж.} Базисная терапия сохраняется в следующем объеме: ингаляционно – дорназа альфа и гипертонический раствор, беродуал; внутрь – панкреатин, поливитамины; нерегулярно – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Для оценки действия 2-компонентных (ивакафтор + лумакафтор и ивакафтор + тезакафтор) и 3-компонентного (ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор) таргетных препаратов рекомендовано проведение форсколинового теста на КО с целью подбора оптимального препарата для патогенетического лечения.

Оценка влияния таргетных препаратов на восстановление функционального 2789+5G>A- CFTR-канала с помощью теста на кишечных органоидах. Из кишечных биоптатов пациентов с вариантом гена *CFTR* 2789+5G>A ($n = 2$) получены стабильные культуры КО для оценки эффективности действия таргетных препаратов, а также функциональной активности канала *CFTR*. В отличие от контрольной культуры с генотипом F508del/F508del, при стимуляции культур КО форсколином в максимальной и минимальной концентрациях (5 и 0,128 мкМ соответственно в течение 1 ч) у пациентов с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 продемонстрирована высокая остаточная функциональная активность канала *CFTR*. При обработке форсколином обе исследуемые культуры КО отвечают большим набуханием по сравнению с F508del/F508del-культурой, что свидетельствует о высокой сохранности функциональной активности канала *CFTR* (рис. 2, 3). При воздействии форсколином в высокой концентрации 5 мкМ ответ (AUC) контрольной культуры составляет $68,01 \pm 36,18$ отн. ед., в отличие от культур с вариантом с.2657+5G>A: в случае культуры с компаунд-гетерозиготным вариантом L732X ответ составляет $380,9 \pm 131,9$ отн. ед., в случае с компаунд-гетерозиготным вариантом CFTRdele2,3 – $448,4 \pm 208,5$ отн. ед. (см. рис. 3).

Ответы при воздействии форсколином совместно с потенциатором ивакафтором на культуры 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 составляют $816,6 \pm 236,6$ и $856,5 \pm 219,0$ отн. ед. соответственно, в то время как ответ F508del/F508del-органойдов – $163,9 \pm 40,9$ отн. ед. Ответы на обработку 5 мкМ форсколином в сочетании с корректором лумакафтором составляют $1\ 288,8 \pm 224,9$ и $1\ 042,5 \pm 162,3$ отн. ед. у культур 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 соответственно, в то время как у контрольной культуры F508del/F508del AUC составляет всего $287,1 \pm 63,0$ отн. ед.

Наблюдается эффективность действия «двойных» комбинированных таргетных препаратов для 2789+5G>A/L732X культуры: рассчитанные значения AUC составляют $1\ 111,1 \pm 210,0$ отн. ед. для комбинации ивакафтор + лумакафтор и $1\ 481,3 \pm 355,7$ отн. ед. – для комбинации ивакафтор + тезакафтор. Аналогичная тенденция наблюдается для культуры 2789+5G>A/CFTRdele2,3, ответы которой в случае комбинированного таргетного препарата ивакафтор + лумакафтор составляют $1\ 105,1 \pm 243,1$ и $1\ 511,2 \pm 188,2$ отн. ед. при воздействии препарата ивакафтор + тезакафтор. Ответы на данные препараты практически совпадают между исследуемыми культурами. При этом ответ на ивакафтор + тезакафтор выше по сравнению с контролем. Ответы при воздействии препарата ивакафтор + тезакафтор на культуру с генотипом F508del/F508del составляют $1\ 292,1 \pm 122,0$ отн. ед. Ответ на комбинацию ивакафтор + лумакафтор для F508del/F508del-органойдов, наоборот, выше и составляет $1\ 800,6 \pm 116,5$ отн. ед. Сопоставимые результаты для культур 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 были получены при одновременном действии 3-компонентного

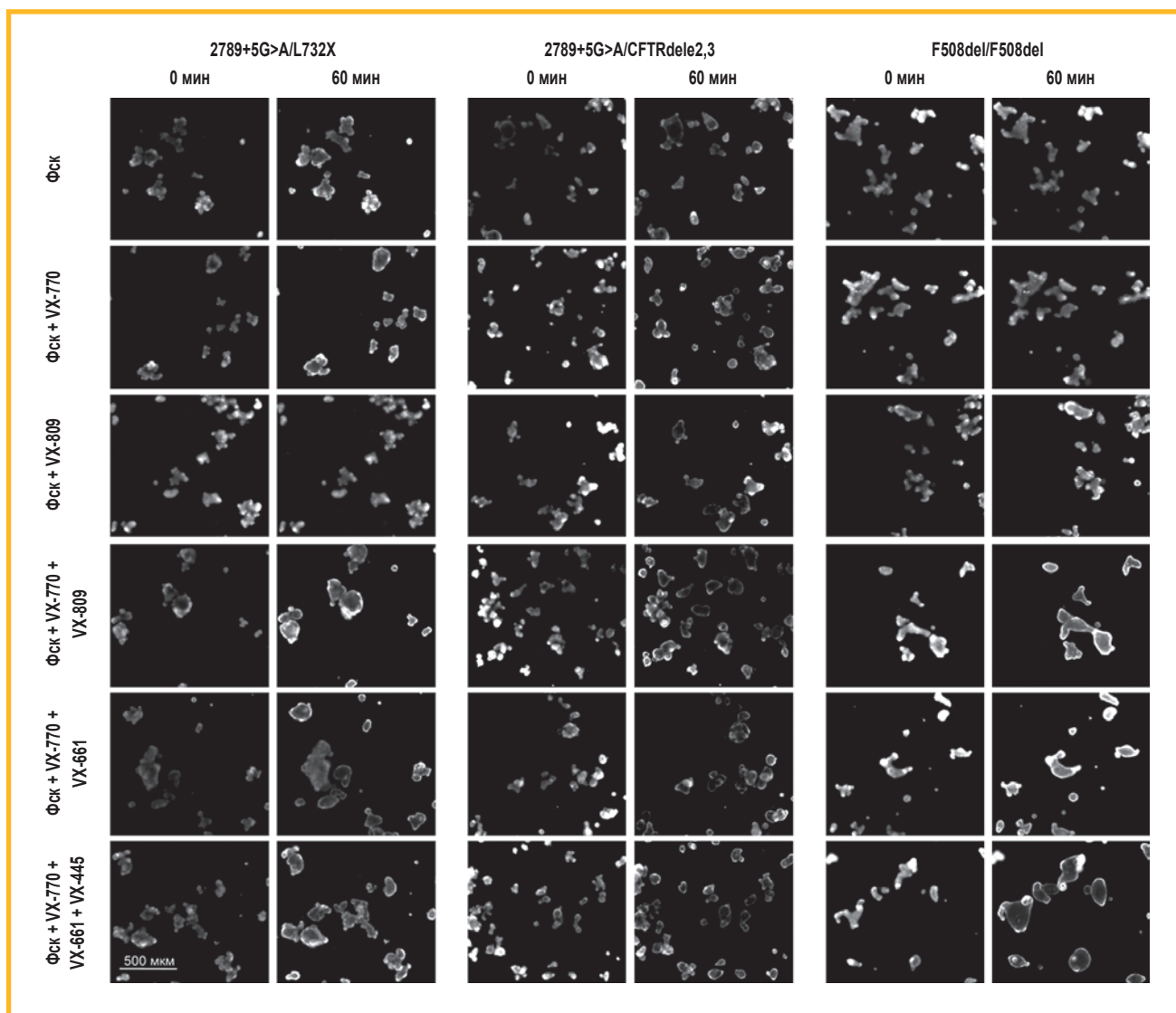


Рис. 2. На панели изображений представлены кишечные органоиды, полученные от пациентов, несущих вариант 2789+5G>A, до и после обработки форсколином (5 мкМ) в сравнении с контрольной культурой, гомозиготной по F508del. Все CFTR-модуляторы использовались в концентрации 3,5 мкМ; окрашивание проводилось с помощью прижизненного красителя кальцеина (0,84 мкМ, 40 мин), объектив $\times 5$; масштабная шкала – 500 мкм

Примечание: Фск – форсколин, VX-770 – ивакафтор, VX-809 – лумакафтор, VX-661 – тезакафтор, VX-445 – элексакафтор.

Figure 2. The panel of images shows intestinal organoids obtained from patients carrying the 2789+5G>A variant before and after the treatment with forskolin (5 μ M) compared with the control F508del-homozygous culture. All CFTR modulators were used at a concentration of 3.5 μ M; the staining was carried out using the intravital calcein dye (0.84 μ M, 40 minutes), objective $\times 5$; scale bar – 500 μ m

CFTR-модулятора ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор – $1\,756,4 \pm 591,6$ и $1\,477,3 \pm 155,8$ отн. ед. для 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 соответственно. Несмотря на высокую сохранность остаточной функциональной активности 2789+5G>A-CFTR-канала, ответ на тройной комбинированный таргетный препарат у КО с этим вариантом значительно ниже, чем у культуры F508del/F508del, ответ которой составлял $3\,547,4 \pm 420,7$ отн. ед. (см. рис. 3).

Обсуждение

Известно, что мутация сплайсинга 2789+5G>A в гене CFTR связана с «мягким» течением МВ [22, 23].

Недостаточность поджелудочной железы выявлена у 19 (59,4 %) из 32 пациентов с генотипом 2789+5G>A/F508del vs 32 (97,0 %) из 33 пациентов с F508del/

F508del ($p = 0,002$). У носителей 2789+5G>A наблюдалось более мягкое течение заболевания и отсутствие цирроза печени и сахарного диабета [24, 25].

У пациентки с генотипом 2789+5G>A/L732X отмечалось легкое течение МВ и панкреатическая недостаточность с низкой потребностью в ферментах, хотя у ее брата с таким же генотипом установлена сохранная функция поджелудочной железы. Метод ОРКП показал снижение функции хлорного канала, характерное для «мягких» генетических вариантов.

У взрослой пациентки (клиническое наблюдение № 2) в связи с поздней диагностикой заболевания отмечается более тяжелое течение заболевания на фоне хронического инфицирования и снижения функции легких, повышенная потребность в ферментах.

При изучении ассоциации генотипа и фенотипа 2789+5G>A у компаунд-гетерозиготных пациентов

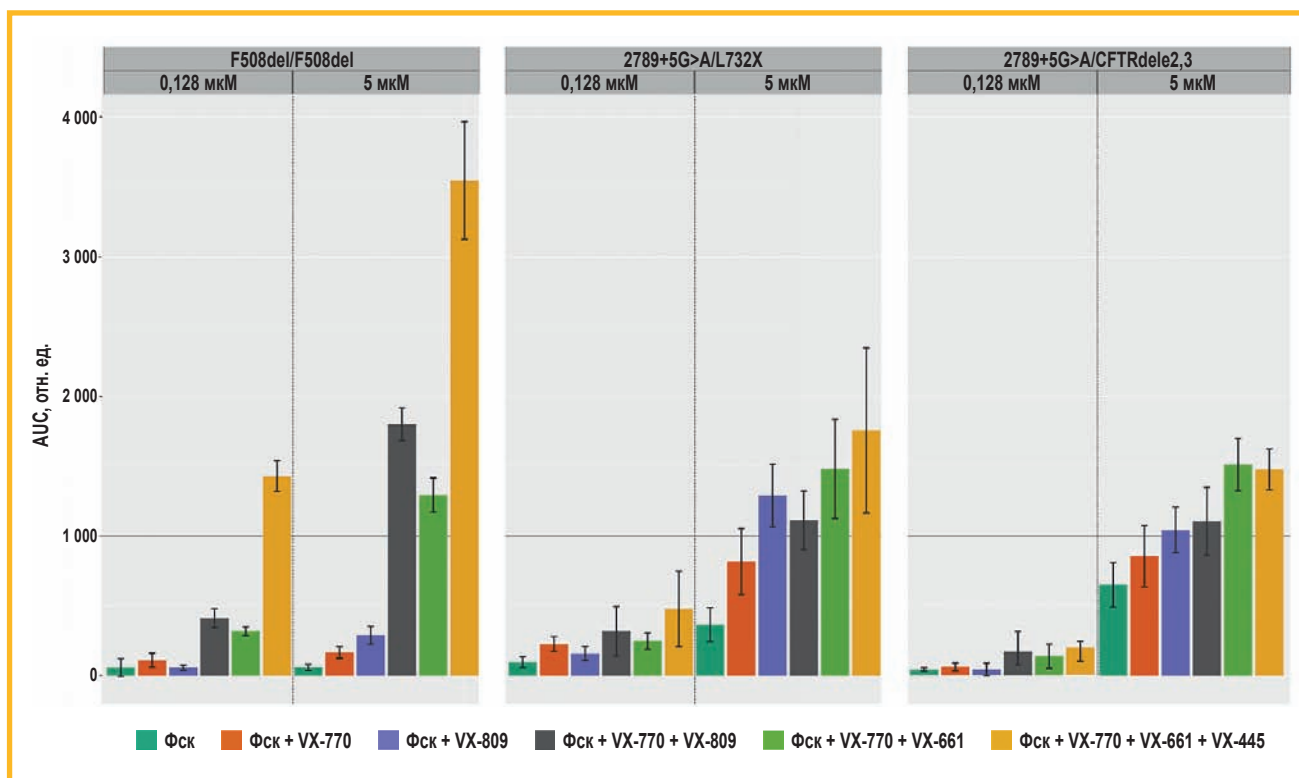


Рис. 3. Оценка набухания кишечных органоидов с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 по сравнению с органоидами, полученными от пациента с генотипом F508del/F508del

Примечание: Фск – форсколин, VX-770 – ивакафтор, VX-809 – лумакафтор, VX-661 – тезакафтор, VX-445 – элексакафтор.

Figure 3. Estimated swelling of the intestinal organoids for genotypes 2789+5G>A/L732X and 2789+5G>A/CFTRdele2,3 compared with the organoids obtained from a patient with the F508del/F508del

указывается, что укороченный CFTR и / или небольшие количества нормального CFTR могут обеспечить некоторую тканеспецифическую защиту от проявления клинических симптомов. Мутантный белок содержит полную N-концевую половину и регуляторный домен. Рекombинантная N-концевая часть CFTR (D836X) образует функциональные хлорные каналы *in vitro* [25]. Если эти данные *in vitro* отражают ситуацию *in vivo*, то небольшая часть полноразмерного белка и большая часть укороченного TM1-NBD1-R CFTR, синтезируемого с аллеля 2789+5G>A, могут быть достаточными для надлежащего функционирования некоторых эпителиальных тканей, таких как слизистая кишечника, но не потовые железы, где CFTR участвует как в секреции, так и в реабсорбции ионов хлора.

По ранее проведенным оценкам, значительная часть ($\approx 13\%$) патогенных вариантов в гене *CFTR* влияет на сплайсинг пре-мРНК [26]. В частности, вариант 2789+5G>A относится к варианту сплайсинга, поскольку замена расположена рядом с донорским сайтом в 16-м интроне, что приводит к пропуску экзона 16. Однако по данным дополнительного анализа, проведенного при помощи системы мини-генов, показано, что aberrантный транскрипт образуется в равной пропорции с транскриптом «дикого» типа, что приводит к мягкому фенотипическому проявлению данного варианта [27].

При анализе белка CFTR *ex vivo* выявлено неожиданное влияние варианта сайта сплайсинга

2789+5G>A на относительное количество полноразмерных изоформ CFTR, что свидетельствует о том, что, в отличие от общепринятой практики, патогенные варианты сайта сплайсинга *CFTR* следует изучать на уровне и мРНК, и белка, чтобы правильно интерпретировать связь между генотипом, патофизиологией и клиническими проявлениями МВ.

FDA одобрен CFTR-модулятор ивакафтор для применения на основе анализов *in vitro* для ряда вариантов с остаточной функцией, в т. ч. для варианта сплайсинга: 2789+5G>A [28]. При терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор у пациентов с МВ с одной или двумя вариантами 2789+5G>A не установлено клинического улучшения и снижения показателей потовой пробы [29, 30].

Из описанных в Российской Федерации клинических наблюдений таргетную терапию препаратом ивакафтор получала только одна пациентка с генотипом 2789+5G>A/CFTRdele2,3. На фоне терапии отмечается уменьшение проявлений бронхита, частоты курсов антибактериальной терапии и увеличения продолжительности периодов между обострениями. Отмечен прирост ОФВ₁ с 46%_{долж.} до 58–61%. Для данного варианта *CFTR* в настоящее время рекомендованы 2 таргетных препарата, а данные об эффективности тройной комбинации разрознены, поэтому проведено исследование эффективности препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор *in vitro* у 2 пациентов.

По результатам форсколинового теста на КО показано, что вариант 2789+5G>A характеризуется высо-

кой остаточной функциональной активностью канала CFTR. При оценке эффективности таргетных препаратов показана большая эффективность комбинации препаратов ивакафтор + тезакафтор по сравнению с таковой препаратов ивакафтор + лумакафтор. Несмотря на то, что у обеих культур органоидов, несущих вариант 2789+5G>A, наблюдаются пониженные ответы на действие тройным таргетным препаратом в сравнении с контрольной культурой F508del/F508del (> 1 000 отн. ед.), полученные результаты являются основанием для назначения препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор пациентам с генотипом 2789+5G>A / «тяжелый» класс.

При оценке средних значений ответов обеих культур органоидов с вариантом 2789+5G>A на тройной CFTR-модулятор значения выше (1 617 отн. ед.), чем средние значения ответов на ивакафтор + тезакафтор (1 496 отн. ед.), поэтому ожидается более существенный терапевтический ответ у пациентов на фоне применения 3-компонентного препарата. Если сравнить ответы КО только на ивакафтор и ивакафтор в сочетании с препаратами, содержащими тезакафтор (ивакафтор + тезакафтор и ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор), то эффект от действия комбинированных препаратов с тезакафтором приблизительно в 2 раза выше. Следует заметить, что в инструкциях к лекарственному препарату ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор генетический вариант 2789+5G>A отсутствует. Таким образом, впервые показана высокая чувствительность варианта 2789+5G>A к действию препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор *in vitro*.

Поскольку варианты, изменяющие паттерн сайтов сплайсинга, могут вызывать серьезные генетические aberrации, возникает потребность в разработке новых препаратов, способных компенсировать оказываемый эффект данными патогенными вариантами.

Исследованный в данной работе вариант 2789+5G>A CFTR – довольно частый дефект, вызывающий aberrантный сплайсинг и синтез нефункционального белка CFTR. *S. Amistadi et al.* использован подход редактирования адениновых оснований (РАО) CRISPR для исправления патогенного варианта при отсутствии двухцепочечных разрывов ДНК. Разработана клеточная модель с использованием мини-гена, воспроизводящая дефект сплайсинга 2789+5G>A. Получена достаточная эффективность коррекции варианта в клеточной модели, при этом коррекция сопровождалась случайными заменами А на G, что оказывало влияние на сплайсинг CFTR «дикого» типа. Для исправления данного нежелательного эффекта *S. Amistadi et al.* использован подход специфического редактирования адениновых оснований при использовании мРНК. Полученный подход проверен на модели КО и эпителиальных клетках бронхов, при этом показана достаточная генная коррекция для восстановления функции CFTR. При помощи высокопроизводительного секвенирования доказана высокая точность редактирования генома и аллель-специфическая коррекция, что позволило определить стратегию функциональной коррекции варианта сплайсинга

2789+5G>A-CFTR с помощью технологии CRISPR в отсутствие двухцепочечных разрывов ДНК [31].

Наличие нуклеотидных замен в каноническом сайте сплайсинга приводит к пропуску одного или нескольких экзонов. Однако при процессинге мРНК в клетке может происходить альтернативный сплайсинг в случае, если канонический сайт является слабым или наличие замены приводит к активации криптического сайта сплайсинга. Хотя вариант 2789+5G>A характеризуется высокой фенотипической гетерогенностью, у 60 % пациентов с МВ с этим вариантом отмечается нормальная функция поджелудочной железы [5]. Более того, 2789+5G>A обнаружен у нескольких пациентов с CFTR-ассоциированными заболеваниями (такими как врожденное двустороннее отсутствие семьяносящих протоков, бронхоэктазы или панкреатит) в случае, если в транс-положении находится патогенный вариант, вызывающий МВ [6].

На сегодняшний день в процессе активной разработки находятся экспериментальные подходы лечения МВ при помощи сплайс-модулирующих антисмысловых нуклеотидов (АСН). *S. Igraja et al.* исследован АСН для коррекции aberrантного сплайсинга, вызванного вариантом 2789+5G>A. Разработаны АСН, комплементарные пре-мРНК интрона 16 мутантной области, их влияние на сплайсинг было оценено на уровне РНК и белка, оценено также влияние варианта на внутриклеточную локализацию белка и его функцию с использованием мини-гена CFTR, несущего aberrантный транскрипт, в клетках Flp-In-HEK293. По результатам, полученным на РНК мутантных клеток, обработанных АСН, показано почти полное (95 %) восстановление экзона 16 и связанное с этим увеличение уровней правильно локализованного белка CFTR с сохранением его функциональной активности [32].

Заключение

На культурах КО, полученных от пациентов с генотипами 2789+5G>A/L732X и 2789+5G>A/CFTRdele2,3 изучалась функциональная активность канала CFTR и эффективность применения CFTR-модуляторов. При воздействии форсколина КО, несущие вариант 2789+5G>A, отвечают набуханием, что свидетельствует о высокой остаточной функциональной активности канала CFTR и приводит к «мягкому» проявлению МВ, что подтверждается методом ОРКП. У пациентов с вариантом 2789+5G>A наблюдается высокая сохранность поджелудочной железы и низкая потребность в панкреатических ферментах. При наличии варианта 2789+5G>A терапия комбинацией препаратов ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор + тезакафтор будет более эффективной, чем применение ивакафтора. Наиболее эффективной терапией для данного варианта является тройной таргетный препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Таким образом, впервые на КО показано, что комбинации CFTR-модуляторов, содержащих корректор тезакафтор, наиболее эффективны для данного варианта сплайсинга.

Литература

- Clinical and functional translation of CFTR. Available at: <https://cfr2.org/> [Accessed: September 25, 2024].
- Persico I., Feresin A., Faleschini M. et al. Things come in threes: a new complex allele and a novel deletion within the CFTR gene complicate an accurate diagnosis of cystic fibrosis. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022; 10 (6): e1926. DOI: 10.1002/mgg3.1926.
- Santos L., Nascimento R., Duarte A. et al. Mutation – class dependent signatures outweigh disease – associated processes in cystic fibrosis cells. *Cell Biosci.* 2023; 13 (1): 26. DOI: 10.1186/s13578-023-00975-y.
- Красовский С.А., Старинова М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2023. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf?ysclid=m3fmyk2yuy875238135
- Cystic Fibrosis Foundation. CFTR modulator therapies. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/cfr-modulator-therapies>
- Deletang K., Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets. *Gene Ther.* 2022; 29 (7-8): 399–406. DOI: 10.1038/s41434-022-00347-0.
- Dos Anjos F., Wruck J., do Carmo T. et al. Pancreatic Insufficiency in a Child with p.Gly542* and c.2657+5G>a heterozygote CFTR: a case report. *Clin. Med. Res.* 2022; 20 (1): 46–51. DOI: 10.3121/cmr.2022.1618.
- Kalydeco. Who Kalydeco is for. Доступно на: <https://www.kalydeco.com/who-kalydeco>
- Symdeko. Who Symdeko is for. Доступно на: <https://www.symdeko.com/who-symdeko-is-for>
- Muilwijk D., de Poel E., van Mourik P. et al. Forskolin-induced organoid swelling is associated with long-term cystic fibrosis disease progression. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (2): 2100508. DOI: 10.1183/13993003.00508-2021.
- Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
- Bengtson C., Silswal N., Baumlin N. et al. The CFTR amplifier nesolifactor rescues TGF- β 1 inhibition of modulator-corrected F508del CFTR function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10956. DOI: 10.3390/ijms231810956.
- Melyanovskaya J., Kondratyeva E., Kutsev S. Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation. *Med. News North Caucasus.* 2020; 15 (2). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039.
- Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
- de Winter-de Groot K.M., Berkers G., Marck-van der Wilt R.E.P. et al. Forskolin-induced swelling of intestinal organoids correlates with disease severity in adults with cystic fibrosis and homozygous F508del mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (4): 614–619. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.10.022.
- Мельяновская Л.Ю., Кондратьева Е.И., Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039.
- Guimbellot J., Sharma J., Rowe S. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: progress and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (Suppl. 48): S4–14. DOI: 10.1002/ppul.23773.
- Clancy J., Szczesniak R., Ashlock M. et al. Multicenter intestinal current measurements in rectal biopsies from CF and non-CF subjects to monitor CFTR function. *PLoS ONE.* 2013; 8 (9): e73905. DOI: 10.1371/journal.pone.0073905.
- Vonk A., van Mourik P., Ramalho A. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
- Boj S., Vonk A., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
- Мельяновская Ю.Л. Молекулярная эпидемиология муковисцидоза в Российской Федерации и комплексная оценка патогенетической роли вариантов гена CFTR на основе изучения функции эпителиальных ионных каналов (ENaC, CFTR, CaCCs): Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2023.
- Highsmith W., Burch L., Zhou Z. et al. Identification of a splice site mutation (2789 + 5G>A) associated with small amounts of normal CFTR mRNA and mild cystic fibrosis. *Hum. Mutat.* 1997; 9 (4): 332–338. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(1997)9:4%3C332::aid-humu5%3E3.0.co;2-7
- Dörk T., Mekus F., Schmidt K. et al. Detection of more than 50 different CFTR mutations in a large group of German cystic fibrosis patients. *Hum. Genet.* 1994; 94 (5): 533–542. DOI: 10.1007/BF00211022.
- Duguépéroux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 468–473. DOI: 10.1183/09031936.05.10100004.
- Van Barneveld A., Stanke F., Claass A. et al. CFTR protein analysis of splice site mutation 2789+5G->A. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (2): 165–167. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.07.007.
- Bell S., De Boeck K., Amaral M. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Therapeutics.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
- Masvidal L., Igreja S., Ramos M. et al. Assessing the residual CFTR gene expression in human nasal epithelium cells bearing CFTR splicing mutations causing cystic fibrosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014; 22 (6): 784–791. DOI: 10.1038/ejhg.2013.238.
- Pranke I., Golec A., Hinzpeter A. et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121.
- Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
- Hanger S., Felton I., Ukor E. et al. The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: a real-world study. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (1): 221–224. DOI: 10.1002/ppul.26713.
- Amistadi S., Maule G., Ciciani M. et al. Functional restoration of a CFTR splicing mutation through RNA delivery of CRISPR adenine base editor. *Mol. Ther.* 2023; 31 (6): 1647–1660. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.03.004.
- Igreja S., Clarke L., Botelho H. Correction of a cystic fibrosis splicing mutation by antisense oligonucleotides. *Hum. Mutat.* 2016; 37 (2): 209–215. DOI: 10.1002/humu.22931.

Поступила: 09.08.24
Принята к печати: 08.11.24

References

- Clinical and functional translation of CFTR. Available at: <https://cfr2.org/> [Accessed: September 25, 2024].
- Persico I., Feresin A., Faleschini M. et al. Things come in threes: a new complex allele and a novel deletion within the CFTR gene complicate an accurate diagnosis of cystic fibrosis. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022; 10 (6): e1926. DOI: 10.1002/mgg3.1926.
- Santos L., Nascimento R., Duarte A. et al. Mutation – class dependent signatures outweigh disease – associated processes in cystic fibrosis cells. *Cell Biosci.* 2023; 13 (1): 26. DOI: 10.1186/s13578-023-00975-y.
- Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. St. Petersburg: Charitable Foundation “Ostrova”; 2023. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf?ysclid=m3fmyk2yuy875238135 (in Russian).
- Cystic Fibrosis Foundation. CFTR modulator therapies. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/cfr-modulator-therapies>
- Deletang K., Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets. *Gene Ther.* 2022; 29 (7-8): 399–406. DOI: 10.1038/s41434-022-00347-0.
- Dos Anjos F., Wruck J., do Carmo T. et al. Pancreatic Insufficiency in a Child with p.Gly542* and c.2657+5G>a heterozygote CFTR: a case report. *Clin. Med. Res.* 2022; 20 (1): 46–51. DOI: 10.3121/cmr.2022.1618.
- Kalydeco. Who Kalydeco is for. Available at: <https://www.kalydeco.com/who-kalydeco>

9. Symdeko. Who Symdeko is for. Available at: <https://www.symdeko.com/who-symdeko-is-for>
10. Muijlwijk D., de Poel E., van Mourik P. et al. Forskolin-induced organoid swelling is associated with long-term cystic fibrosis disease progression. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (2): 2100508. DOI: 10.1183/13993003.00508-2021.
11. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2020; 10: 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662.
12. Bengtson C., Silswal N., Baumlin N. et al. The CFTR amplifier nesolicaftor rescues TGF- β 1 inhibition of modulator-corrected F508del CFTR function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10956. DOI: 10.3390/ijms231810956.
13. Melyanovskaya J., Kondratyeva E., Kutsev S. Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation. *Med. News North Caucasus.* 2020; 15 (2). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039.
14. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
15. de Winter-de Groot K.M., Berkers G., Marck-van der Wilt R.E.P. et al. Forskolin-induced swelling of intestinal organoids correlates with disease severity in adults with cystic fibrosis and homozygous F508del mutations. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (4): 614–619. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.10.022.
16. Melyanovskaya L.Yu., Kondratyeva E.I., Kutsev S. I. [Determination of reference values for the method of determining the difference in intestinal potentials in the Russian Federation]. *Meditinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15: 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039 (in Russian).
17. Guimbellot J., Sharma J., Rowe S. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: progress and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (Suppl. 48): S4–14. DOI: 10.1002/ppul.23773.
18. Clancy J., Szczesniak R., Ashlock M. et al. Multicenter intestinal current measurements in rectal biopsies from CF and non-CF subjects to monitor CFTR function. *PLoS ONE.* 2013; 8 (9): e73905. DOI: 10.1371/journal.pone.0073905.
19. Vonk A., van Mourik P., Ramalho A. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
20. Boj S., Vonk A., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
21. Melyanovskaya Yu.L. [Molecular epidemiology of cystic fibrosis in the Russian Federation and a comprehensive assessment of the pathogenetic role of CFTR gene variants based on studying the function of epithelial ion channels (ENaC, CFTR, CaCCs)]: Dis. Moscow; 2023 (in Russian).
22. Highsmith W., Burch L., Zhou Z. et al. Identification of a splice site mutation (2789 + 5G>A) associated with small amounts of normal CFTR mRNA and mild cystic fibrosis. *Hum. Mutat.* 1997; 9 (4): 332–338. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(1997)9:4%3C332::aid-humu5%3E3.0.co;2-7
23. Dörk T., Mekus F., Schmidt K. et al. Detection of more than 50 different CFTR mutations in a large group of German cystic fibrosis patients. *Hum. Genet.* 1994; 94 (5): 533–542. DOI: 10.1007/BF00211022.
24. Duguépéroux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 468–473. DOI: 10.1183/09031936.05.10100004.
25. Van Barneveld A., Stanke F., Claass A. et al. CFTR protein analysis of splice site mutation 2789+5G->A. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (2): 165–167. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.07.007.
26. Bell S., De Boeck K., Amaral M. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Therapeutics.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
27. Masvidal L., Igreja S., Ramos M. et al. Assessing the residual CFTR gene expression in human nasal epithelium cells bearing CFTR splicing mutations causing cystic fibrosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2014; 22 (6): 784–791. DOI: 10.1038/ejhg.2013.238.
28. Pranke I., Golec A., Hinzpeter A. et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121.
29. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
30. Hanger S., Felton I., Ukor E. et al. The effectiveness of CFTR modulators in people with CF and rare mutations: a real-world study. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (1): 221–224. DOI: 10.1002/ppul.26713.
31. Amistadi S., Maule G., Ciciani M. et al. Functional restoration of a CFTR splicing mutation through RNA delivery of CRISPR adenine base editor. *Mol. Ther.* 2023; 31 (6): 1647–1660. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.03.004.
32. Igreja S., Clarke L., Botelho H. Correction of a cystic fibrosis splicing mutation by antisense oligonucleotides. *Hum. Mutat.* 2016; 37 (2): 209–215. DOI: 10.1002/humu.22931.

Received: August 09, 2024

Accepted for publication: November 08, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Краснова Мария Геннадьевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Maria G. Krasnova, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Leading research scientist of Stem cell genetics laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государ-

ственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

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

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for

Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, Department of Respiratory Medicine, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Мокроусова Диана Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: diana-mok2000@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

Diana O. Mokrousova, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: diana-mok2000@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2066-0009>)

Бухарова Татьяна Борисовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Tatiana B. Bukharova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Булaltenko Наталья Вадимовна – младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени

академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com
Natalya V. Bulatenko, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; (499) 324-15-01; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Гольдштейн Дмитрий Вадимович – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Dmitry V. Goldshtein, Doctor of Biology Professor, Head of the Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Участие авторов

Краснова М.Г. – проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи

Ефремова А.С. – дизайн экспериментов с культурами органоидов, оценка полученных результатов, редактирование рукописи

Мельяновская Ю.Л. – дизайн экспериментов методом ОРКП, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи

Красовский С.А. – описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование рукописи

Мокроусова Д.О. – проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов

Бухарова Т.Б. – дизайн экспериментов на кишечных органоидах, интерпретация результатов, редактирование рукописи

Булaltenko Н.В. – проведение экспериментов на кишечных органоидах

Кондратьева Е.И. – описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация, редактирование рукописи

Гольдштейн Д.В. – руководство на всех этапах выполнения работы, редактирование рукописи.

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

Authors Contribution

Krasnova M.G. – conducting the experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of the results, design of the figures, writing and editing the manuscript

Efremova A.S. – design of the experiments with organoid cultures, evaluation of the results, editing the manuscript

Melyanovskaya Yu.L. – design of the ICM experiments, analysis of the results, figure’s design, writing the manuscript

Krasovskiy S.A. – description of the clinical picture, data collection and interpretation, writing and editing the manuscript

Mokrousova D.O. – conducting the experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of the results

Bukharova T.B. – design of the experiments on intestinal organoids, interpretation of the results, editing the manuscript

Bulatenko N.V. – conducting the experiments on intestinal organoids

Kondratyeva E.I. – clinical description, data collection and interpretation, manuscript editing

Goldshtein D.V. – management at all stages of the work, manuscript editing

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

Респираторная саркопения: патогенетические аспекты, подходы к диагностике

В.А.Сергеева¹ ✉, Н.К.Рунихина²

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 Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Резюме

Тяжелое течение инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательной системы, высокие показатели заболеваемости и смертности среди лиц пожилого и старческого возраста могут быть связаны с респираторной саркопенией (РС) – новой нозологической формой, описывающей возрастные изменения силы и структуры дыхательных мышц. **Целью** обзора явилась актуализация данных научных источников открытого доступа о патогенетических механизмах и возможных инструментальных подходах в диагностике РС. Для этого проанализированы зарубежные и отечественные научные публикации по данной тематике с 2019 г. по настоящее время. Проведена оценка звеньев патогенеза РС в свете ее взаимосвязей с саркопенией всего тела, возрастными механизмами старения дыхательной системы в целом, факторами риска и аспектами образа жизни пожилых людей. Подробно рассмотрен предложенный к настоящему времени диагностический алгоритм РС. **Заключение.** Возрастные изменения мышечной ткани затрагивают также дыхательную мускулатуру, при этом саркопения всего тела может сопровождаться РС. Однако требуются дополнительное накопление данных и дальнейшее обсуждение предложенной терминологии и алгоритма диагностики данной патологии.

Ключевые слова: респираторная саркопения, дыхательная система, функция внешнего дыхания, дыхательные мышцы, старение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Сергеева В.А., Рунихина Н.К., 2024

Для цитирования: Сергеева В.А., Рунихина Н.К. Респираторная саркопения: патогенетические аспекты, подходы к диагностике. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 869–878. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4271

Respiratory sarcopenia: aspects of pathogenesis, approaches to diagnosis

Victoria A. Sergeeva¹ ✉, Nadezhda K. Runikhina²

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 Separate structural division “Russian Gerontological Scientific and Clinical Center”, 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. 1st Leonova, buid. 16, Moscow, 129226, Russia

Abstract

The severe course of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system, high rates of morbidity and mortality among the elderly and senile aged people may be associated with respiratory sarcopenia, a new nosological form that describes age-related changes in the strength and structure of the respiratory muscles. **The aim** of the review is to update the data of open access scientific sources on aspects of pathogenesis and diagnostic approaches to respiratory sarcopenia. Foreign and domestic scientific publications on this topic were analyzed from 2019 to the present. The mechanisms of respiratory sarcopenia pathogenesis were assessed in the light of its relationship with whole body sarcopenia, age-related mechanisms of aging of the respiratory system as a whole, risk factors and lifestyle aspects of the elderly. The currently proposed diagnostic algorithm for respiratory sarcopenia is considered in detail. **Conclusion.** Age-related changes in muscle tissue also affect the respiratory muscles. Whole-body sarcopenia, according to some authors, may be accompanied by respiratory sarcopenia. The proposed terminology and algorithm for diagnosing this pathology require additional data accumulation and further discussion.

Key words: respiratory sarcopenia, respiratory system, respiratory function, respiratory muscles, aging.

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

Funding. There was no financial support for the study.

© Sergeeva V.A., Runikhina N.K., 2024

For citation: Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Respiratory sarcopenia: aspects of pathogenesis, approaches to diagnosis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 869–878 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4271

Проблема саркопии

Старение населения планеты – знаковая социальная трансформация XXI века. Согласно отчету Организации объединенных наций «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года», к 2050-му году возраст каждого 6-го человека в мире (16 % населения) будет старше 65 лет [1]. Прогрессирующее снижение функций органов, фертильности и увеличение смертности представляют собой фундаментальные процессы биологического старения, присущие большинству клеточных систем. При рассмотрении с этой позиции саркопии следует признать ее глобальной проблемой человечества, ставящей под угрозу концепцию здорового старения и качество жизни больных пожилых людей.

Появившийся в 1988 г. термин «саркопения» (греч. *sarc* – тело, *penia* – потеря), ставший впоследствии отдельной нозологической единицей, спустя более 30 лет таит в себе множество неразгаданных тайн. После накопления первичных научных данных в 2010 г. под эгидой Европейской рабочей группы по проблемам саркопии у пожилых людей (*European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP*), Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (*European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Groups (SIG)*) и Международной рабочей группы по саркопии (*International Working Group on Sarcopenia – IWGS*) принят консенсус, в котором предложена рабочая формулировка этого состояния и определены диагностические и лечебные подходы по его ведению [2].

Саркопения определена как синдром, характеризующий прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с увеличением риска неблагоприятных событий, таких как инвалидизация, ухудшение качества жизни и смерть [2]. В 2016 г. саркопения официально включена в Международную классификацию болезней X пересмотра (МКБ-10) под кодом M62.84. До последнего времени о саркопии говорили в рамках сугубо гериатрической медицины.

Переосмысление терминологии и ключевых подходов к патологии произошло в 2018 г. По итогам заседания EWGSOP2 сформулированы несколько принципиально значимых тезисов:

- во-первых, на примере результатов крупных эпидемиологических исследований показано, что саркопения присуща в первую очередь пожилым людям, однако данное состояние может развиваться также у людей молодого возраста, страдающих рядом хронических и эндокринных заболеваний;
- во-вторых, саркопения признается мышечным заболеванием (мышечной недостаточностью), при котором роль снижения мышечной силы является доминирующей по сравнению со снижением мышечной массы, что в дальнейшем позволит облегчить диагностику саркопии в реальной клинической практике;
- в-третьих, саркопения также связана со снижением мышечной массы и качества мышц, но оценка этих параметров в настоящее время проводится в основ-

ном в научных исследованиях, а не в клинической практике, так как измерить эти параметры довольно сложно;

- в-четвертых, было признано, что саркопения остается недостаточно диагностируемым в реальной клинической практике заболеванием, а больные при этом не получают должного медикаментозного лечения [3].

Изменения в концепции ведения пациентов с саркопией 2018 г. направлены на улучшение текущей ситуации. Основу составил алгоритм четырехшаговой модели «найди-оцени-подтверди-определи тяжесть состояния» (*Find-Assess-Confirm-Severity – F-A-C-S*). На этапе скрининга рекомендован несложный опросник SARC-F для дальнейшего изучения состояния мышечной ткани, широкий набор диагностических методик, среди которых выделена доступная кистевая динамометрия, а также более информативные методы:

- компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография;
- двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- биоимпедансный анализ.

Для уточнения тяжести саркопии предлагается набор тестов для оценки физической работоспособности [3].

Изучение проблемы саркопии и разработка концептуальных подходов для ее диагностики и профилактики параллельно с Европой происходило в азиатском регионе. Консенсусом Азиатской рабочей группы по саркопии (*Asian Working Group for Sarcopenia – AWGS, 2014*) саркопения определена как «возрастная потеря мышечной массы в сочетании с низкой мышечной силой и / или низкой физической работоспособностью» и рекомендованы пороговые значения для каждого диагностического компонента [4]. На основании накопленных данных опубликовано обновление данного документа (AWGS, 2019), в котором сохраняется предыдущее определение саркопии, но расширяется диагностический алгоритм для амбулаторных и больничных условий, которые начинаются со скрининга окружности икр, пересматриваются протоколы и некоторые критерии оценки мышечной силы, физической работоспособности [5].

Таким образом, в настоящее время между европейским и азиатским подходами сохраняется различие в приоритете диагностического поиска саркопии: для EWGSOP2 – это мышечная сила, для AWGS – мышечная масса.

Проблема саркопии приобрела особую актуальность при наступлении пандемии COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). С одной стороны, этому способствовали высокие показатели смертности во всем мире от новой коронавирусной инфекции пациентов старше 60 лет, с другой – клинические проявления постковидного синдрома, во многом схожие с манифестацией либо прогрессированием саркопии, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста [6].

Несколько лет назад появился термин «респираторная саркопения» (РС), выделяющий соответствующую

шее поражение дыхательной мускулатуры в отдельную форму. Предложены градации тяжести данного патологического процесса и алгоритм диагностического поиска [7]. При этом несмотря на общую концепцию саркопении всего тела и дыхательной мускулатуры, остается много вопросов об их патогенетических взаимоотношениях, неочевидно влияние различных заболеваний на развитие РС в рамках вторичного поражения, ведется активная дискуссия о выборе оптимального алгоритма диагностики.

Целью обзора явилась актуализация данных научных источников открытого доступа о патогенетических механизмах и возможных инструментальных подходах в диагностике РС.

Патогенетические механизмы респираторной саркопении

Под РС в настоящее время понимают состояние атрофии и слабости мышечных волокон, которое возникает в дыхательных мышцах наряду с другими скелетными мышцами при старении [7]. Появление новой нозологической формы «респираторная саркопения» отмечено в публикации японских исследователей во главе с *T.Kera* (2019) [7] и к настоящему времени получило широкое обсуждение в Азии, где проблема старения населения стоит особенно остро. Известно, что при развитии первичной, обусловленной возра-

стом, саркопении происходит снижение силы, массы и качества поперечнополосатой мускулатуры всего тела, эти изменения затрагивают и дыхательные мышцы, основными из которых являются межреберные мышцы и диафрагма. По данным ряда исследований продемонстрированы возрастные структурные и функциональные изменения в этих мышцах. На основании аутопсийных данных выявлены гистопатологические аномалии диафрагмы, включая уменьшение ее размера, формы и потерю цитоплазматической целостности [8]. Трансдиафрагмальное давление — показатель активности диафрагмальных мышц у пожилых людей — снижается на 20–41 % при снижении общей силы дыхательных мышц на 30 % [9]. Потеря мышечной силы диафрагмы, уменьшение размера мышечных волокон Ix и / или IIb типа также были отмечены у старых мышей [10]. Очевидно, что РС можно рассматривать как отдельную составляющую саркопении всего тела с общими звеньями патогенеза, где дополнительное значение имеют возрастные изменения дыхательной системы и геометрии грудной клетки, а также ряд патологических процессов и аспектов образа жизни, которые оказывают существенное влияние на прогрессирование дегенеративных изменений дыхательной мускулатуры (рис. 1).

По мнению некоторых исследователей, одним из базисных механизмов поражения скелетной мускулатуры при саркопении является нейромышечная

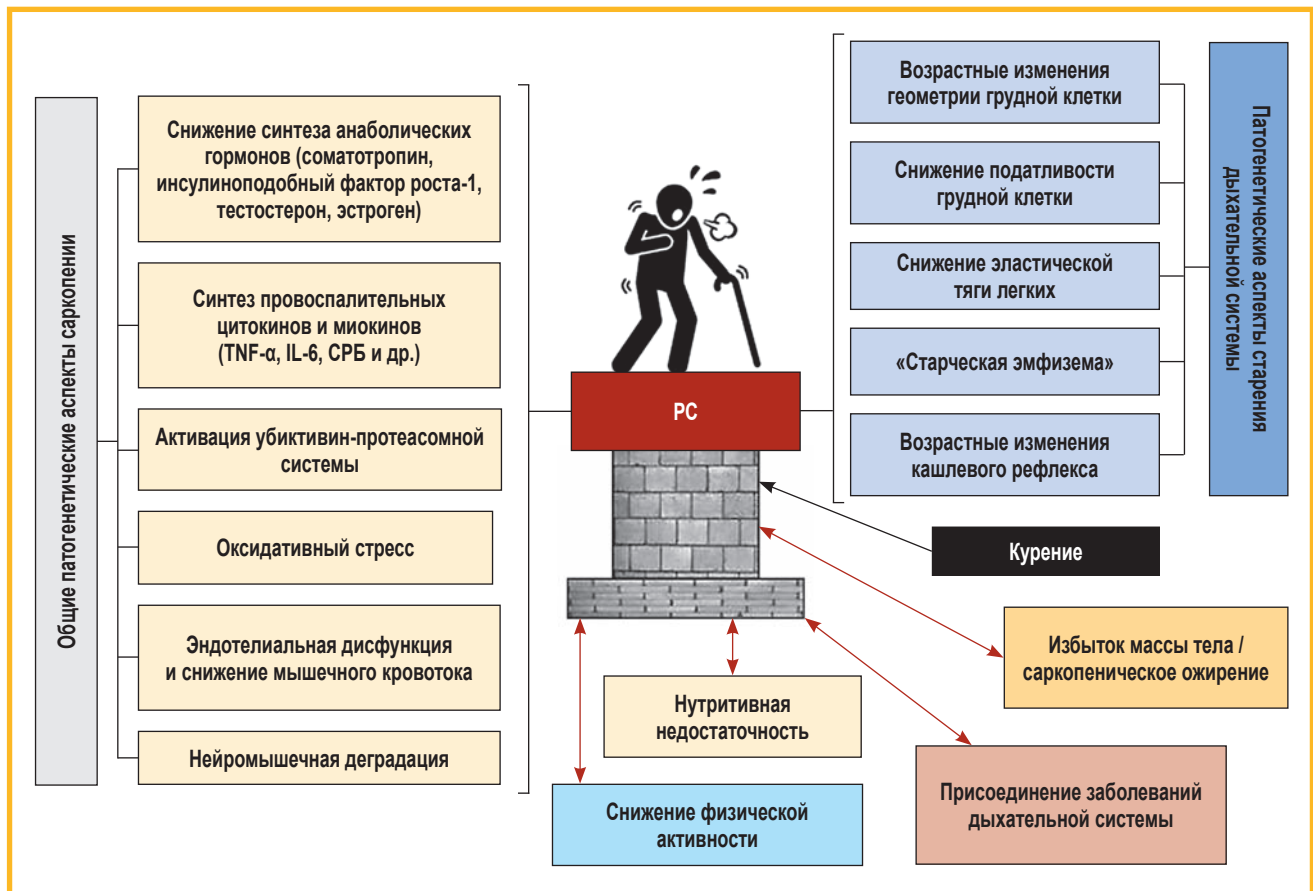


Рис. 1. Патогенетические механизмы и влияния респираторной саркопении

Примечание: IL — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; РС — респираторная саркопения

Figure 1. Pathogenetic mechanisms and effects of respiratory sarcopenia

дегенерация [11]. По данным электромиографии скелетных мышц у пожилых больных отмечено снижение числа функционирующих моторных единиц, при этом потери особенно велики среди самых крупных и самых быстрых волокон (II типа) [12]. В спинном мозге у людей старше 60 лет наблюдается снижение количества двигательных нейронов примерно на 50 %. Дегенеративные изменения также описаны и в нейромышечных синапсах: на фоне старения уменьшается как площадь синаптических мембран, так и количество постсинаптических складок, что приводит к снижению мышечного ответа на стимул [13]. Снижение синтеза анаболических гормонов у пожилых людей рассматривается также среди ведущих патогенетических механизмов потери мышечной ткани и ее функциональности. Наибольшее значение придается половым гормонам (эстрогену, тестостерону), соматотропину и инсулиноподобному фактору роста-1, роль которых в метаболизме мышечной ткани наиболее хорошо изучена [14].

Системное воспаление играет важнейшую роль в патогенезе саркопии. Выработка провоспалительных цитокинов и миокинов (фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин (IL)-1, -6, интерферон- γ) является одной из причин активации катаболизма в скелетных мышцах [15]. При этом не только старение, но и целый ряд патологий сопровождаются синтезом значительного числа воспалительных медиаторов, что может являться причиной повреждения мышечной ткани, включая дыхательные мышцы. В числе заболеваний и состояний, которые могут привести к саркопии всего тела, отмечены целый ряд инфекций, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аспирационная пневмония, раковая кахексия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [16–18]. Саркопения, ассоциированная с COVID-19, вызывает значительный интерес в связи с пандемией, однако для ее изучения может потребоваться время [6]. С активной выработкой провоспалительных цитокинов (СРБ, IL-6 и др.) и миокинов (миостатина) неразрывно связаны катаболические процессы в мышечной ткани, обусловленные активацией убиквитин-протеасомной системы [19]. Еще одним активирующим фактором убиквитин-протеасомной системы выступает оксидативный стресс. Теория старения, основанная на оксидативном стрессе, связывает клеточные повреждения с выработкой активных форм кислорода, неуклонно нарастающей митохондриальной дисфункцией мышечной ткани, которая из функциональной превращается в морфологическую. Это, в свою очередь, способствует дальнейшему ухудшению метаболизма и ведет к клиническим проявлениям дефицита количества и качества мышечной ткани. В поперечнополосатых мышцах при митохондриальной дисфункции накапливаются аномально увеличенные митохондрии, что сопровождается ишемией или аноксией мышц [19]. К прогрессированию саркопии также приводят эндотелиальная дисфункция и потенциально связанное с ней ухудшение мышечного кровотока, наблюдаемые как при старении, так и при ряде хронических воспали-

тельных заболеваний [20]. Известно, что при эндотелиальной дисфункции снижается секреция сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), что способствует функциональной мышечной ишемии. В исследовании на животных экспрессия этого фактора снижается у пожилых особей. Продемонстрировано нарушение СЭФР-индуцированного ангиогенеза в ишемизированной конечности старых мышей [21]. Этот механизм может привести к уменьшению числа капилляров и последующему уменьшению кровотока. В свою очередь, ишемия мышечной ткани может послужить одной из причин развития и прогрессирования саркопии [21, 22].

На развитие РС оказывают влияние возрастные изменения дыхательной системы в целом (см. рис. 1). Податливость грудной клетки прогрессивно снижается с возрастом, что предположительно связано с обызвествлением реберных хрящей, реберно-позвоноковых сочленений и сужением межпозвоноковых дисковых пространств [23]. Большое значение в изменении геометрии грудной клетки придается сенильному остеопорозу, приводящему к частичным (клиновидным) или полным (размозжение) переломам позвонков, в результате которых увеличивается дорсальный кифоз и ее переднезадний диаметр [23, 24]. Данные патологические изменения сказываются не только на податливости грудной клетки, но и приводят к изменению кривизны диафрагмы, что негативно отражается на ее силовых возможностях.

Эластин и коллаген, входящие в состав соединительнотканного каркаса легких, окружают альвеолы, предотвращают их коллапс при инсультации и дефляции во время акта дыхания, а также поддерживают мелкие дыхательные пути. С возрастом и в силу ряда патологий отмечаются значительные структурные изменения соединительной ткани, при этом эластическая тяга легких уменьшается, что препятствует быстрому и полному выходу альвеолярного газа при выдохе, ухудшается бронхиальная проходимость (более выраженное спадение бронхов отмечается на выдохе) [24]. Увеличение остаточного объема воздуха в альвеолах приводит к гиперинфляции легких, формированию «воздушных ловушек», снижению газообмена. Из-за повышенной коллабируемости мелких дыхательных путей увеличивается несоответствие вентиляции и перфузии при физической нагрузке. Эти характеристики аналогичны характеристикам эмфиземы за исключением отсутствия разрушения альвеолярных стенок, поэтому в литературе можно встретить определение «старческая (сенильная) эмфизема», которая гистологически характеризуется фрагментацией эластических волокон в альвеолярных перегородках [24, 25].

Описанные структурно-функциональные изменения дыхательной системы при старении и некоторых заболеваниях оказывают негативное влияние на дыхательную мускулатуру. Изменение геометрии грудной клетки приводит к хроническому уменьшению зоны аппозиции диафрагмы [26]. Это изменение положения препятствует 3 критическим компонентам инспираторного действия диафрагмы:

- поршнеобразному осевому смещению купола диафрагмы;
- аппозиционному действию расширения нижней части грудной клетки;
- вставочному действию расширения нижней части грудной клетки [27].

Гиперинфляция может не только способствовать изменению нормального функционирования диафрагмы, но, как продемонстрировано на рентгенограммах грудной клетки [28] или при спиральной КТ [26], при этом уменьшается ее длина, что отрицательно сказывается на ее силовых возможностях как основной дыхательной мышцы. Предполагается влияние гиперинфляции и на другие инспираторные мышцы (межреберные, лестничные и грудино-сосцевидные) [27]. С возрастной диафрагмальной саркопенией в некоторых случаях связано снижение возможности очистки дыхательных путей за счет кашлевых маневров и тем самым — возрастание риска инфекций дыхательных путей среди пожилых людей [29]. Определенное значение в развитии бронхолегочной патологии в пожилом возрасте связывается с изменением кашлевого рефлекса. Его повышение, по мнению *S.Ebihara* и *T.Ebihara*, связано с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а снижение — с аспирационной пневмонией [30].

Помимо возрастных изменений, происходящих непосредственно в дыхательной системе, следует учитывать целый спектр дополнительных факторов, сопровождающих образ жизни пожилых людей и имеющих значение в развитии и прогрессировании РС (см. рис. 1). Дегенеративные изменения в опорно-двигательном аппарате наряду с увеличением частоты коморбидной (неврологической, соматической и психической) патологии способствуют нарушению функции ходьбы, равновесия, толерантности к физическим нагрузкам и в конечном итоге — резкому снижению двигательной активности пациентов. Именно гиподинамия рассматривается в качестве ведущего механизма развития саркопении всего тела, т. к. физические упражнения напрямую определяют активность метаболических процессов в митохондриях миоцитов [31, 32] и, соответственно, оказывают влияние на силу и работоспособность поперечнополосатой мускулатуры. С другой стороны, гиподинамия является хорошо изученным фактором риска целого ряда заболеваний, характерных для пожилого и старческого возраста, прежде всего — сердечно-сосудистых, респираторных, ревматических и т. п.

Отдельно рассматривается развитие ожирения в пожилом возрасте, которое приводит к серьезным изменениям в дыхательной системе [33, 34]. При сочетании ожирения с саркопенией наблюдается т. н. саркопеническое ожирение, при котором значительно повышается риск развития сердечно-сосудистой патологии, дислипидемии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и т. д. — наиболее распространенных и значимых соматических заболеваний, которые напрямую или опосредованно дополнительно способствуют развитию саркопении [35]. Накопление негативного воздействия таких вредных привычек,

как курение у пожилых людей, приводит к развитию ряда патологий, включая заболевания дыхательной системы (ХОБЛ, новообразования легкого, легочный фиброз и т. п.), при которых описаны системные эффекты, в т. ч. саркопении [36].

Еще одной проблемой пожилых людей является несбалансированность или недостаточность питания вследствие снижения аппетита, влияния хронического воспаления, когнитивных и психологических расстройств, которая обусловлена, прежде всего, снижением потребления белков [37]. Низкобелковая диета приводит к значительному снижению мышечной силы и мышечной массы, таким образом являясь непосредственной причиной развития саркопении.

Прогрессирование РС вплоть до саркопенической дыхательной немощности [38] сопровождается нарастанием одышки и еще большим снижением физической активности, увеличением массы тела, риска инфекционных и воспалительных заболеваний дыхательной системы, их осложнений, ИВЛ, прогрессированием нутритивной недостаточности, т. е. замыкается порочный патогенетический круг взаимовлияний РС и указанных факторов (см. рис. 1).

Терминология и алгоритм диагностики респираторной саркопении

Концепция и диагностические критерии РС ранее не обсуждались. Японской рабочей группой по РС при Японской ассоциации восстановительного питания (*Japanese Working Group of Respiratory Sarcopenia of the Japanese Association of Rehabilitation Nutrition* (JARN), 2021) предложено свое видение проблемы [38] (табл. 1).

Снижение дыхательной функции начинается примерно с 25 лет: показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) снижаются примерно на 30 мл в год у мужчин и на 23 мл в год — у женщин, причем это снижение усиливается в возрасте старше 65 лет [39]. Как показано ранее, в процессе старения происходит множество патофизиологических изменений дыхательной системы, в т. ч. может развиваться РС.

Нормальные возрастные изменения дыхательной мускулатуры сопровождаются незначительными изменениями дыхательной функции, при этом авторами данной концепции для описания этого состояния предлагается использовать термин «пресбипноэ» (греч. «*preybus*» — старческий и «*pnoo*» — дыхание) [38]. В качестве диагностического подхода к пресбипноэ предложено использовать модифицированную шкалу Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC) [40], в которой пресбипноэ соответствует одышка 1-й степени.

В определении саркопении приоритет AWGS отводится возрастному снижению мышечной массы скелетных мышц с потерей мышечной силы и / или снижением физической работоспособности; японскими исследователями этот приоритет подчеркива-

Таблица
Терминология и определения [38]
Table
Terms and definitions [38]

Термин	Определение
Пресбипноз	Снижение дыхательной функции с возрастом Незначительная функциональная дыхательная недостаточность, например, соответствующая 1-й степени одышки по mMRC
РС	Саркопения скелетных мышц всего тела и снижение массы дыхательных мышц с последующим уменьшением их силы и / или ухудшением дыхательной функции В случае, когда другие критерии соблюдены, но измерение массы дыхательных мышц не производилось, диагностируется «вероятная РС». В случае наличия возможных заболеваний, являющихся причиной дыхательных нарушений, устанавливается диагноз «возможная РС»
Саркопеническая дыхательная немощность	Дыхательная немощность, обусловленная ухудшением дыхательной функции вследствие РС Случаи РС без дыхательной немощности диагностируются как «с риском саркопенической дыхательной немощности». Когда дыхательная немощность наблюдается при отсутствии РС, причиной считается другое респираторное заболевание

Примечание: mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; РС – респираторная саркопения.

ется и в диагностике РС, но не отделяется при этом РС от саркопении всего тела [38]. Таким образом, РС не может быть самостоятельной патологией вне саркопении всего тела, при этом именно наличие снижения массы мышечной мускулатуры определяет точность установленного диагноза (см. таблицу). При выявлении снижения силы дыхательных мышц и дыхательной функции без определения или невозможности выполнения диагностики массы дыхательных мышц, предлагается использовать формулировку «вероятная РС» [38]. Остается неясным также понимание в отношении РС и заболеваний, способных вызвать различные дыхательные нарушения, ведь многие из патологий могут вызвать изменения дыхательных мышц, неотличимые от саркопенического поражения, которые могли бы трактоваться как «вторичная РС». В настоящее время предложено определение «возможная РС» [38].

Тяжелой или терминальной формой РС называется саркопеническая дыхательная немощность, которая рассматривается как исход данного патологического процесса [38] (см. таблицу).

Для установления диагноза РС предлагается диагностический алгоритм, представленный на рис. 2. Первоначально необходимо установить диагноз саркопении всего тела, согласно используемым критериям EWGSOP или AWGS, затем провести инструментальные исследования функции внешнего дыхания для определения силы дыхательных мышц и дыхательной функции. При выявлении снижения этих показателей диагностический поиск дополняется исключением очевидных заболеваний, которые могут стать причиной снижения мышечной массы дыхательных мышц, и, наконец, на последнем этапе проводится измерение массы дыхательных мышц с помощью различных визуализирующих методик (ультразвукового исследования (УЗИ) и КТ) (см. рис. 2).

Следует отметить, что уже на этапе оценки силы и функции дыхательной мускулатуры среди исследователей проблем РС существуют полярные мнения в отношении выбора той или иной диагностической

методики и информативности изучаемых параметров. Еще с середины XIX в. известны такие показатели, как максимальное инспираторное (МИР) и максимальное экспираторное (МЕР) давление, позволяющие оценить силу дыхательной мускулатуры [41]. Эти показатели нашли широкое применение уже в середине XX в. с целью оценки риска вентиляционной дыхательной недостаточности или прогноза отлучения пациентов от ИВЛ, а также диагностики нейромышечных и других патологий, сопровождающихся слабостью дыхательных мышц. Изначально измерение МИР и МЕР производилось с помощью простых механических манометров, в дальнейшем эти параметры стало возможным определять в ходе бодиплетизмографии с дополнительным модулем. *I. Black* и *R. Hyatt* (1969) представлен портативный прибор, позволяющий измерить эти параметры (см вод. ст.) в полости рта [42]. Методика определения МИР и МЕР имеет целый ряд особенностей и недостатков, способных оказать влияние на точность полученных результатов. Отмечаются необходимость правильного выполнения дыхательных маневров, возникновение некоторого дискомфорта при проведении данных исследований, различия в интерпретации данных между этническими группами, пациентами с различной массой тела и другими антропометрическими параметрами, варибельность в зависимости от целого ряда факторов [41, 43]. Информативность МИР и МЕР для выявления РС также неравнозначна [44, 45]. В некоторых случаях отмечается наибольшая значимость показателя МИР [44], в других – МЕР [45]. По мнению *T. Kera et al.*, при определении данных параметров требуется дополнительное оборудование, этот метод по-прежнему остается сложным и редко выполняется в реальной клинической практике [46]. Однако исследователи настаивают, что на первом этапе диагностики РС можно ограничиться измерением пиковой скорости выдоха (ПСВ), которая определяется с помощью портативного пикфлоуметра, хорошо известного всем клиницистам [46]. Именно этот простой диагностический подход уже предлагался в 2019 г. [7].

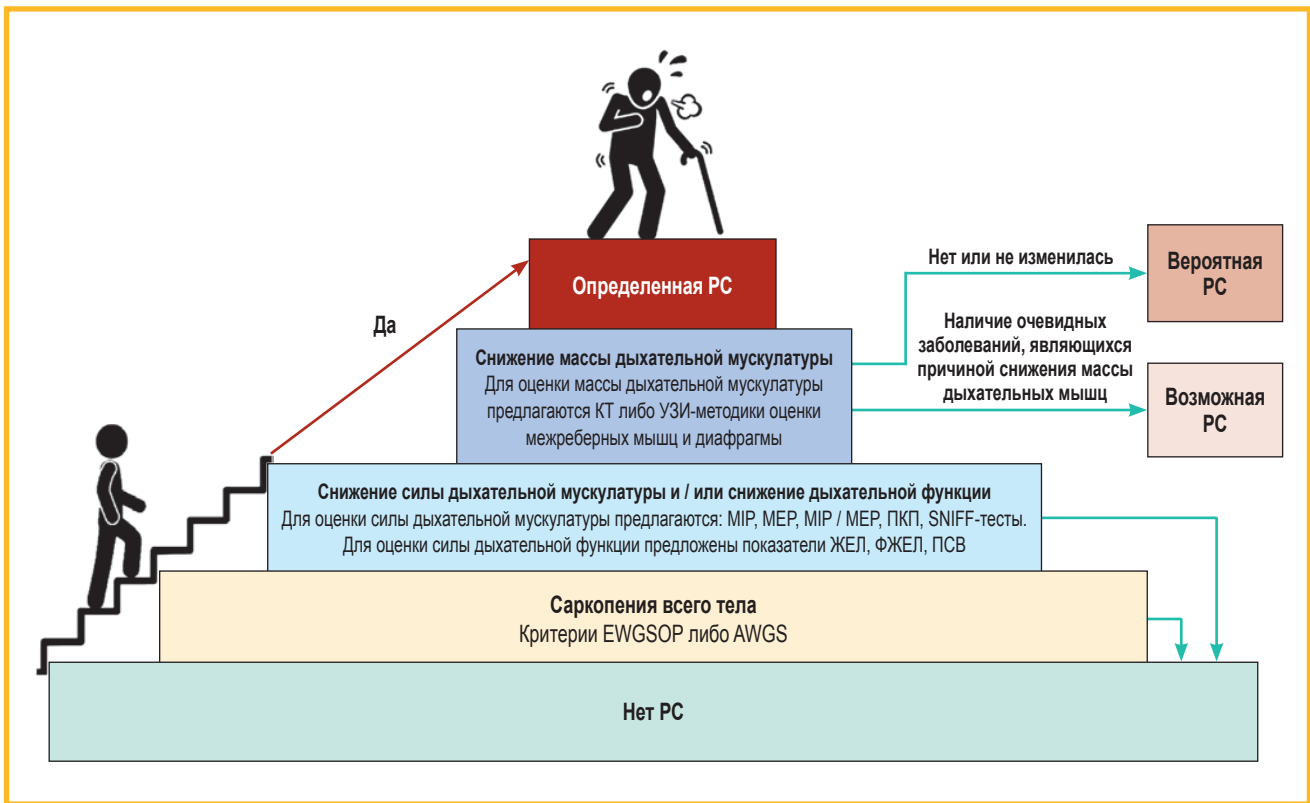


Рис. 2. Алгоритм диагностики респираторной саркопении, предложенный Японской ассоциацией восстановительного питания
Примечание: КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; РС – респираторная саркопения; МIP – максимальное инспираторное давление; МЕР – максимальное экспираторное давление; ПКП – пиковый кашлевой поток; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПСВ – пиковая скорость выдоха; EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) – Европейская рабочая группа по проблемам саркопении у пожилых людей; AWGS (*Asian Working Group for Sarcopenia*) – Азиатская рабочая группа по саркопении.

Figure 2. Diagnostic algorithm for respiratory sarcopenia Japanese Working Group of Respiratory Sarcopenia of the Japanese Association of Rehabilitation Nutrition

Дополнительно рекомендуется определять показатель ФЖЕЛ с помощью спирографии, т. к. по результатам недавно проведенного исследования с участием пожилых людей ($n = 554$) продемонстрировано, что ПСВ неприемлема в качестве диагностического критерия РС при наличии у пациентов сопутствующих обструктивных нарушений, а на показатель ФЖЕЛ податливость грудной клетки оказывает большее влияние, чем сила дыхательных мышц [46]. Учитывая высокую корреляцию ФЖЕЛ и ЖЕЛ, полученную в ходе исследования, для облегчения выполнения дыхательного маневра пожилым пациентам в качестве альтернативы можно рекомендовать выполнение маневра ЖЕЛ вместо ФЖЕЛ, при котором не требуются большие усилия [46]. Существуют также предположения о том, что для оценки силы дыхательных мышц также можно использовать показатели пикового кашлевого потока или SNIFF-теста [47, 48].

На последнем диагностическом этапе определения РС, который предложен *A. Nagano et al.*, определяется масса дыхательных мышц [38] (см. рис. 2). Методы УЗИ и КТ широко распространены в клинической практике, однако редко используются с этой целью, а публикаций по данной тематике недостаточно. Предлагается с помощью КТ измерять площадь поперечного сечения межреберных мышц на уровне I ребра [49], есть возможность ультразвуковой оцен-

ки состояния диафрагмы, позволяющей судить о ее функциональности [50]. Однако общепринятые критерии и подходы в этой области диагностики не разработаны.

Заключение

Снижение дыхательной функции на фоне дегенеративных изменений, происходящих во всех анатомических структурах в силу процесса старения, включая мускулатуру, представляет большой интерес с точки зрения негативного вклада в утяжеление течения целого ряда инфекционных и воспалительных заболеваний у пожилых людей. При этом выделить конкретный негативный вклад РС трудно, т. к. возрастные изменения, безусловно, затрагивают не только мышечную ткань. Однако у пациентов преклонного возраста при своевременной диагностике этого состояния возможно более точно оценить прогноз и подобрать адекватную терапию. При этом важно разработать скрининг-протокол для определения РС, который не вызывал бы сложностей и отсрочек у клиницистов.

В настоящее время рациональный выбор инструментальных методов на этапе диагностики РС неочевиден, пока еще отсутствуют стандарты и точные критерии для оценки массы дыхательных мышц. Изучение вопроса продолжается.

Литература

- Population Division. World Population Prospects 2019. Available at: <https://population.un.org/wpp2019/> [Accessed: February 02, 2023].
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- Chen L.K., Liu L.K., Woo J. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (2): 95–101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- Chen L.K., Woo J., Assantachai P. et al. Asian Working Group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020; 21 (3): 300–307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Саркопения, ассоциированная с COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2022; 25 (11): 105–112. DOI: 10.17116/profmed20222511105.
- Kera T., Kawai H., Hirano H. et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2019; 20 (8): 1021–1025. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.12.013.
- Nucci R.A.B., de Souza R.R., Suemoto C.K. et al. Diaphragm muscle structure in the elderly: Findings from an autopsy study. *Acta Histochemica*. 2020; 122 (2): 151487. DOI: 10.1016/j.acthis.2019.151487.
- Bordoni B., Morabito B., Simonelli M. Ageing of the diaphragm muscle. *Cureus*. 2020; 12 (1): e6645. DOI: 10.7759/cureus.6645.
- Greising S.M., Ottenheijm C.A.C., O'Halloran K.D., Barreiro E. Diaphragm plasticity in aging and disease: therapies for muscle weakness go from strength to strength. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2018; 125 (2): 243–253. DOI: 10.1152/jappphysiol.01059.2017.
- Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4 (4): 105–116. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
- Korhonen M.T., Cristea A., Alén M. et al. Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2006; 101 (3): 906–917. DOI: 10.1152/jappphysiol.00299.2006.
- Gonzalez-Freire M., de Cabo R., Studenski S.A., Ferrucci L. The neuro-muscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 208. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00208.
- Priego T., Martín A.I., González-Hedström D. et al. Role of hormones in sarcopenia. *Vitam. Horm.* 2021; 115: 535–570. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.021.
- Di Felice V., Coletti D., Seelaender M. Editorial: myokines, adipokines, cytokines in muscle pathophysiology. *Front. Physiol.* 2020; 11: 592856. DOI: 10.3389/fphys.2020.592856.
- Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Metab.* 2019; 26 (2): 65–74. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.2.65.
- Musumeci G. Sarcopenia and exercise “The state of the art”. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2017; 2 (4): 40. DOI: 10.3390/jfmk2040040.
- Okazaki T., Ebihara S., Mori T. et al. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020; 20 (1): 7–13. DOI: 10.1111/ggi.13839.
- Wiedmer P., Jung T., Castro J.P. et al. Sarcopenia - molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res. Rev.* 2021; 65: 101200. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101200.
- Amarasekera A.T., Chang D., Schwarz P., Tan T.C. Vascular endothelial dysfunction may be an early predictor of physical frailty and sarcopenia: a meta-analysis of available data from observational studies. *Exp. Gerontol.* 2021; 148: 111260. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111260.
- Marzetti E., Calvani R., DuPree J. et al. Late-life enalapril administration induces nitric oxide-dependent and independent metabolic adaptations in the rat skeletal muscle. *Age (Dordr.)*. 2013; 35 (4): 1061–1075. DOI: 10.1007/s11357-012-9428-4.
- Hendrickse P., Degens H. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 127–140. DOI: 10.1007/s10974-019-09520-2.
- Skloot G.S. The effects of aging on lung structure and function. *Clin. Geriatr. Med.* 2017; 33 (4): 447–457. DOI: 10.1016/j.cger.2017.06.001.
- Tran D., Rajwani K., Berlin D.A. Pulmonary effects of aging. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018; 31 (1): 19–23. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000546.
- van Moorsel C.H.M. Trade-offs in aging lung diseases: a review on shared but opposite genetic risk variants in idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (3): 309–317. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000476.
- Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (2, Pt 1): 504–508. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9612089.
- Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 46: 41–51s. DOI: 10.1183/09031936.03.00004607.
- Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154. DOI: 10.1164/arrd.1979.119.2P2.151.
- Teramoto S., Ishii T., Yamamoto H. et al. Significance of chronic cough as a defence mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 210–211. DOI: 10.1183/09031936.04.00111404.
- Ebihara S., Ebihara T. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing aspiration pneumonia. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 318–323. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.003.
- Watsford M.L., Murphy A.J., Pine M.J., Coutts A.J. The effect of habitual exercise on respiratory-muscle function in older adults. *J. Aging Phys. Act.* 2005; 13 (1): 34–44. DOI: 10.1123/japa.13.1.34.
- Choe E.K., Lee Y., Kang H.Y. et al. Association between CT-Measured abdominal skeletal muscle mass and pulmonary function. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 667. DOI: 10.3390/jcm8050667.
- Сергеева В.А. Патогизиология дыхания при ожирении. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 808–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-808-815.
- Harrington J., Lee-Chiong T. Obesity and aging. *Clin. Chest Med.* 2009; 30 (3): 609–614. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.011.
- Nishikawa H., Asai A., Fukunishi S. et al. Metabolic syndrome and sarcopenia. *Nutrients*. 2021; 13 (10): 3519. DOI: 10.3390/nu13103519.
- Lima T.R.L., Almeida V.P., Ferreira A.S. et al. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Ageing Dis.* 2019; 10 (5): 1109–1129. DOI: 10.14336/AD.2018.1226.
- Norman K., Haß U., Pirlich M. Malnutrition in older adults-recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2764. DOI: 10.3390/nu13082764.
- Nagano A., Wakabayashi H., Maeda K. et al. Respiratory sarcopenia and sarcopenic respiratory disability: concepts, diagnosis, and treatment. *J. Nutr. Health Aging.* 2021; 25 (4): 507–515. DOI: 10.1007/s12603-021-1587-5.
- Brandstetter R.D., Kazemi H. Aging and the respiratory system. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (2): 419–431. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)31212-3.
- Williams N. The MRC breathlessness scale. *Occup. Med. (Lond)*. 2017; 67 (6): 496–497. DOI: 10.1093/occmed/kqx086.
- Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Пульмонология и аллергология*. 2008; (4): 12–17. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2008_12.pdf
- Black L.F., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99 (5): 696–702. DOI: 10.1164/arrd.1969.99.5.696.
- Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных. *Физиология человека*. 2019; 45 (2): 115–127. DOI: 10.1134/S0131164619010120.
- Ro H.J., Kim D.K., Lee S.Y. et al. Relationship between respiratory muscle strength and conventional sarcopenic indices in young adults: a preliminary study. *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39 (6): 880–887. DOI: 10.5535/arm.2015.39.6.880.
- Sawaya Y., Shiba T., Ishizaka M. et al. Sarcopenia is not associated with inspiratory muscle strength but with expiratory muscle strength among older adults requiring long-term care/support. *PeerJ*. 2022; 10: e12958. DOI: 10.7717/peerj.12958.

46. Kera T., Kawai H., Ejiri M. et al. Comparison of characteristics of definition criteria for respiratory sarcopenia—the otassya study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19 (14): 8542. DOI: 10.3390/ijerph19148542.
47. Bahat G., Tufan A., Ozkaya H. et al. Relation between hand grip strength, respiratory muscle strength and spirometric measures in male nursing home residents. *Aging Male*. 2014; 17 (3): 136–140. DOI: 10.3109/13685538.2014.936001.
48. Nève V., Edmé J.L., Matran R. Earlier decline in sniff nasal inspiratory pressure than peak expiratory flow in children with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1361–1363. DOI: 10.1183/09031936.00043214.
49. Ju S., Lee S.J., Park M.J. et al. Clinical importance of cross-sectional area of intercostal muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (3): 939–947. DOI: 10.1111/crj.12609.
50. Zambon M., Greco M., Bocchino S. et al. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (1): 29–38. DOI: 10.1007/s00134-016-4524-z.
51. Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Metab.* 2019; 26 (2): 65–74. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.2.65.
52. Musumeci G. Sarcopenia and exercise “The state of the art”. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 2017; 2 (4): 40. DOI: 10.3390/jfkm2040040.
53. Okazaki T., Ebihara S., Mori T. et al. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020; 20 (1): 7–13. DOI: 10.1111/ggi.13839.
54. Wiedmer P., Jung T., Castro J.P. et al. Sarcopenia - molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res. Rev.* 2021; 65: 101200. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101200.
55. Amarasekera A.T., Chang D., Schwarz P., Tan T.C. Vascular endothelial dysfunction may be an early predictor of physical frailty and sarcopenia: a meta-analysis of available data from observational studies. *Exp. Gerontol.* 2021; 148: 111260. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111260.
56. Marzetti E., Calvani R., DuPree J. et al. Late-life enalapril administration induces nitric oxide-dependent and independent metabolic adaptations in the rat skeletal muscle. *Age (Dordr.)*. 2013; 35 (4): 1061–1075. DOI: 10.1007/s11357-012-9428-4.
57. Hendrickse P., Degens H. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 127–140. DOI: 10.1007/s10974-019-09520-2.
58. Skloot G.S. The effects of aging on lung structure and function. *Clin. Geriatr. Med.* 2017; 33 (4): 447–457. DOI: 10.1016/j.cger.2017.06.001.
59. Tran D., Rajwani K., Berlin D.A. Pulmonary effects of aging. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018; 31 (1): 19–23. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000546.
60. van Moorsel C.H.M. Trade-offs in aging lung diseases: a review on shared but opposite genetic risk variants in idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (3): 309–317. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000476.
61. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (2, Pt 1): 504–508. DOI: 10.1164/ajrccm.156.2.9612089.
62. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 46: 41–51s. DOI: 10.1183/09031936.03.00004607.
63. Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154. DOI: 10.1164/arrd.1979.119.2P2.151.
64. Teramoto S., Ishii T., Yamamoto H. et al. Significance of chronic cough as a defence mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 210–211. DOI: 10.1183/09031936.04.0011404.
65. Ebihara S., Ebihara T. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing aspiration pneumonia. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24 (3): 318–323. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.003.
66. Watsford M.L., Murphy A.J., Pine M.J., Coutts A.J. The effect of habitual exercise on respiratory-muscle function in older adults. *J. Aging Phys. Act.* 2005; 13 (1): 34–44. DOI: 10.1123/japa.13.1.34.
67. Choe E.K., Lee Y., Kang H.Y. et al. Association between CT-Measured abdominal skeletal muscle mass and pulmonary function. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 667. DOI: 10.3390/jcm8050667.
68. 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).
69. Harrington J., Lee-Chiong T. Obesity and aging. *Clin. Chest Med.* 2009; 30 (3): 609–614. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.011.
70. Nishikawa H., Asai A., Fukunishi S. et al. Metabolic syndrome and sarcopenia. *Nutrients*. 2021; 13 (10): 3519. DOI: 10.3390/nu13103519.
71. Lima T.R.L., Almeida V.P., Ferreira A.S. et al. Handgrip strength and pulmonary disease in the elderly: what is the link? *Aging Dis.* 2019; 10 (5): 1109–1129. DOI: 10.14336/AD.2018.1226.
72. Norman K., Haß U., Pirlich M. Malnutrition in older adults—recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2764. DOI: 10.3390/nu13082764.
73. Nagano A., Wakabayashi H., Maeda K. et al. Respiratory sarcopenia and sarcopenic respiratory disability: concepts, diagnosis, and

Поступила: 14.02.23
Принята к печати: 24.04.24

References

- Population Division. World Population Prospects 2019. Available at: <https://population.un.org/wpp2019/> [Accessed: February 02, 2023].
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- Chen L.K., Liu L.K., Woo J. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (2): 95–101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- Chen L.K., Woo J., Assantachai P. et al. Asian Working Group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020; 21 (3): 300–307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- Sergeeva V.A., Lipatova T.E. [Sarcopenia associated with COVID-19]. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022; 25 (11): 105–112. DOI: 10.17116/profmed202225111105 (in Russian).
- Kera T., Kawai H., Hirano H. et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2019; 20 (8): 1021–1025. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.12.013.
- Nucci R.A.B., de Souza R.R., Suemoto C.K. et al. Diaphragm muscle structure in the elderly: Findings from an autopsy study. *Acta Histochemica*. 2020; 122 (2): 151487. DOI: 10.1016/j.acthis.2019.151487.
- Bordoni B., Morabito B., Simonelli M. Ageing of the diaphragm muscle. *Cureus*. 2020; 12 (1): e6645. DOI: 10.7759/cureus.6645.
- Greising S.M., Ottenheijm C.A.C., O'Halloran K.D., Barreiro E. Diaphragm plasticity in aging and disease: therapies for muscle weakness go from strength to strength. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2018; 125 (2): 243–253. DOI: 10.1152/jappphysiol.01059.2017.
- Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V. et al. [Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 4 (4): 105–116. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116 (in Russian).
- Korhonen M.T., Cristea A., Alén M. et al. Aging, muscle fiber type, and contractile function in sprint-trained athletes. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2006; 101 (3): 906–917. DOI: 10.1152/jappphysiol.00299.2006.
- Gonzalez-Freire M., de Cabo R., Studenski S.A., Ferrucci L. The neuro-muscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 208. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00208.
- Priego T., Martín A.I., González-Hedström D. et al. Role of hormones in sarcopenia. *Vitam. Horm.* 2021; 115: 535–570. DOI: 10.1016/bs.vh.2020.12.021.
- Di Felice V., Coletti D., Seelaender M. Editorial: myokines, adipokines, cytokines in muscle pathophysiology. *Front. Physiol.* 2020; 11: 592856. DOI: 10.3389/fphys.2020.592856.

- treatment. *J. Nutr. Health Aging*. 2021; 25 (4): 507–515. DOI: 10.1007/s12603-021-1587-5.
39. Brandstetter R.D., Kazemi H. Aging and the respiratory system. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (2): 419–431. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)31212-3.
 40. Williams N. The MRC breathlessness scale. *Occup. Med. (Lond)*. 2017; 67 (6): 496–497. DOI: 10.1093/occmed/kqx086.
 41. Avdeev S.N. [Assessing respiratory muscle strength in clinical practice]. *Pulmonologiya i allergologiya*. 2008; (4): 12–17. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2008_12.pdf (in Russian).
 42. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99 (5): 696–702. DOI: 10.1164/arrd.1969.99.5.696.
 43. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. [Assessment of the functional state of respiratory muscles: methodological aspects and data interpretation]. *Fiziologiya cheloveka*. 2019; 45 (2): 213–224. DOI: 10.1134/S0131164619010120 (in Russian).
 44. Ro H.J., Kim D.K., Lee S.Y. et al. Relationship between respiratory muscle strength and conventional sarcopenic indices in young adults: a preliminary study. *Ann. Rehabil. Med.* 2015; 39 (6): 880–887. DOI: 10.5535/arm.2015.39.6.880.
 45. Sawaya Y., Shiba T., Ishizaka M. et al. Sarcopenia is not associated with inspiratory muscle strength but with expiratory muscle strength among older adults requiring long-term care/support. *PeerJ*. 2022; 10: e12958. DOI: 10.7717/peerj.12958.
 46. Kera T., Kawai H., Ejiri M. et al. Comparison of characteristics of definition criteria for respiratory sarcopenia—the otassy study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19 (14): 8542. DOI: 10.3390/ijerph19148542.
 47. Bahat G., Tufan A., Ozkaya H. et al. Relation between hand grip strength, respiratory muscle strength and spirometric measures in male nursing home residents. *Aging Male*. 2014; 17 (3): 136–140. DOI: 10.3109/13685538.2014.936001.
 48. Nève V., Edmé J.L., Matran R. Earlier decline in sniff nasal inspiratory pressure than peak expiratory flow in children with Duchenne muscular dystrophy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1361–1363. DOI: 10.1183/09031936.00043214.
 49. Ju S., Lee S.J., Park M.J. et al. Clinical importance of cross-sectional area of intercostal muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (3): 939–947. DOI: 10.1111/crj.12609.
 50. Zambon M., Greco M., Bocchino S. et al. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017; 43 (1): 29–38. DOI: 10.1007/s00134-016-4524-z.

Received: February 14, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Сергеева Виктория Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoria-sergeeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>)

Victoria A. Sergeeva, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (8452) 51-15-34; e-mail: viktoria-sergeeva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8737-4264>)

Рунихина Надежда Константиновна — д. м. н., профессор кафедры болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, заместитель директора по гериатрической работе Российского геронтологического научно-клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 187-51-88; e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>)

Nadezhda K. Runikhina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Aging Diseases, Faculty of Continuing Professional Education, Deputy Director for Geriatric Work, Separate structural division “Russian Gerontological Scientific and Clinical Center”, 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) 187-51-88; e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5272-0454>)

Участие авторов

Сергеева В.А. — литературный обзор, создание рисунков, написание, редактирование статьи

Рунихина Н.К. — концепция статьи, редактирование 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

Sergeeva V.A. — literary review, drawing, text writing and editing

Runikhina N.K. — article concept, text editing

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.

«Непонятный» кашель

И.Б.Пономарева , С.И.Глотов, О.М.Урясьев, С.В.Берстнева, В.А.Луныков

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

Резюме

Кашель — одна из серьезных проблем практической пульмонологии. Механизмы возникновения кашля разнообразны, а заболевания, протекающие с хроническим кашлевым синдромом, многочисленны. Сложна диагностическая ситуация, связанная с «непонятным», «необъяснимым», «идиопатическим» кашлем. **Целью** настоящего обзора явилось рассмотрение основных механизмов формирования «непонятного» кашля, вариантов течения, алгоритма ведения пациентов с трудноизлечимым кашлем, а также новых методов лечения. **Заключение.** Хронический «непонятный» кашель нарушает качество жизни пациентов, снижает их работоспособность. Знание механизмов его возникновения, способствует повышению эффективности терапии.

Ключевые слова: кашель, «непонятный» кашель, «идиопатический» кашель, кашлевая гиперчувствительность, речевая терапия.

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликта интересов по публикуемому материалу.

Финансирование. Исследование выполнялось за счет средств бюджета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Урясьев О.М. и соавт., 2024

Для цитирования: Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Берстнева С.В., Луныков В.А. «Непонятный» кашель. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 879–886. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4397

“Perplexing” cough

Irina B. Ponomareva , Sergei I. Glotov, Oleg M. Uryasev, Svetlana V. Berstneva, Vadim A. Lunyakov

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

Abstract

Cough is a serious problem of practical pulmonology. The mechanisms of cough occurrence are diverse and numerous diseases are associated with chronic cough syndrome. The diagnosis can be challenging because of a “perplexing”, “unexplained”, or “idiopathic” cough. **The aim** of the review was to consider the main underlying mechanisms of the “perplexing” cough, its potential course, an algorithm for managing patients with the persistent cough, and new treatment methods. **Conclusion.** Chronic “perplexing” cough disrupts the patient’s quality of life and reduces their performance. Unveiling the mechanisms of its development may increase the treatment efficacy.

Key words: cough, “perplexing” cough, “idiopathic” cough, cough hypersensitivity, speech therapy.

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

Funding. The study was carried out at the expense of the budget of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional “Ryazan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

© Uryasev O.M. et al., 2024

For citation: Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasev O.M., Berstneva S.V., Lunyakov V.A. “Perplexing” cough. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 879–886 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4397

*Посвящается памяти д. м. н., профессора,
заслуженного врача РФ В.Н.Абросимова*

Кашель — наиболее распространенный симптом при обращении за первичной медицинской помощью — является основной жалобой пациентов, обращающихся за консультацией в специализированные респираторные или аллергологические клиники [1, 2]. Диагностика и лечение кашля требует огромных финансовых затрат и порой ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения различных стран мира [3, 4].

Острый кашель (продолжительностью ≤ 3 нед.) часто сопровождается острыми респираторными вирусными

инфекции (ОРВИ) и не представляет диагностических и лечебных трудностей [5, 6]. Сложности диагностических программ и лечебных мероприятий связаны с хроническим кашлем (продолжительностью > 8 нед.). На практике хронический кашель часто является длительным и отягощающим состоянием, сохраняющимся в течение нескольких лет, а иногда десятилетий у значительного числа пациентов, несмотря на исчерпывающее медицинское вмешательство. Многие легочные и некоторые внелегочные заболевания и расстройства могут сопровождаться хрониче-

ским кашлем, что затрудняет диагностику и лечение. Более того, у 40 % взрослых пациентов с хроническим кашлем, направляемых на обследование к специалисту, причина кашля не установлена («необъяснимый» хронический кашель, «идиопатический» кашель) или кашель сохраняется, несмотря на оптимальное лечение состояний, связанных с хроническим кашлем (рефрактерный хронический кашель) [7–10].

Хроническим кашлем страдают примерно 10 % взрослых в различных группах населения в целом. Распространенность хронического кашля в Европе, Америке и Австралии (10–20 %) выше, чем в Азии (< 5 %). В Китае распространенность хронического кашля у взрослых по результатам метаанализа составила 6,2 %, а в Бельгии и Канаде, согласно популяционным исследованиям среди взрослых старше 45 лет, — колеблется от 1,2 до 5,7 на 100 человеко-лет). Однако данные глобального или континентального уровня отсутствуют [11–16].

Считается, что у большинства пациентов основной этиологической причиной хронического кашля является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), риносинусит, синдром постназального затекания, хроническая обструктивная болезнь легких, кашлевой вариант астмы, бронхоэктазы, новообразования дыхательных путей и легких, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, застойная сердечная недостаточность, прием лекарственных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, кордарона, ингаляционных препаратов), когда используется эмпирический диагностический подход для оценки хронического кашля [17–20]. При таком подходе к хроническому кашлю, когда делается попытка связать конкретный этиологический вариант с возникновением кашля, у значительной части пациентов кашель сохраняется, несмотря на традиционное лечение. Такие термины, как «необъяснимый» хронический кашель, рефрактерный хронический кашель и «идиопатический» кашель, подчеркивают диагностические и терапевтические проблемы у 5–42 % пациентов с хроническим кашлем [7, 21–23].

Группой экспертов Американского колледжа врачей-пульмонологов (*The American College of Chest Physicians* – CHEST) предложено следующее определение: «необъяснимый хронический кашель представляет собой клинически значимый хронический кашель, который сохраняется, несмотря на соответствующее обследование и лечение. Он может возникнуть при трех различных обстоятельствах: 1) хронический кашель без диагностируемой причины; 2) объясненный, но рефрактерный хронический кашель; 3) необъяснимый и рефрактерный хронический кашель [24].

Чтобы объяснить, почему кашель сохраняется у таких пациентов, был предложен термин «феномен гиперчувствительности к кашлю». Гиперчувствительность к кашлю характеризуется снижением кашлевого порога к вредным и опасным раздражителям, таким как сильные запахи / парфюмерия, изменение положения тела, температуры окружающей среды, прием пищи, физические упражнения, речевая нагрузка [25–28]. В дополнение к аномальному возник-

новению кашля у пациентов с «необъяснимым» и рефрактерным хроническим кашлем часто регистрируются нарушения чувствительности и функции гортани. В ряде исследований показано, что у обследуемых пациентов с диагнозом хронический «непонятный» кашель и хронический рефрактерный кашель по результатам назоэндоскопии и стробоскопии выявлены функциональные нарушения (переднезадняя, медиолатеральная или сфинктерная компрессия) голосовых связок; парадоксальное движение голосовых связок задокументировано у большинства (44 из 60) пациентов с хроническим «непонятным» кашлем, структурные нарушения голосовых связок (эритема и отек) отмечены почти у половины пациентов [29, 30].

У пациентов с ГЭРБ хронический кашель может возникать непосредственно из-за рефлюксанта, стимулирующего сенсорные волокна блуждающего нерва в гортани и дыхательных путях. Однако изучение этой теории затруднено, поскольку выявление ларингофарингеального рефлюкса технически сложно без объективных подтверждающих исследований, а обнаружение микроаспирации с помощью пепсина или желчных кислот в образцах слюны, мокроты или дыхательных путей может быть ненадежным. Следует отметить, что уровни пепсина у пациентов с хроническим кашлем не отличались от таковых у здоровых людей контрольной группы. Газовый рефлюкс также может иметь важное значение при хроническом кашле, но подтверждающих данных недостаточно. У пациентов с синдромом кашля слизь при воспалении верхних дыхательных путей, носа или придаточных пазух носа может распространяться или стекать по стенке глотки в гортань и активировать кашлевые сенсорные волокна [7, 8, 23, 31, 32].

Редкие причины хронического кашля у взрослых составляют < 15 % случаев и обычно включают в себя затяжной бактериальный бронхит, соматический кашлевой синдром (чаще встречается у детей), диффузный панбронхиолит и синдром обструктивного апноэ во сне. Однако имеются лишь ограниченные высококачественные данные относительно их распространенности и клинических последствий у взрослых с хроническим кашлем [33–35].

Большое внимание уделяется взаимосвязи обструктивного апноэ во сне и хронического кашля. Отмечено, что чувствительность к капсаицину выше у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Возможными механизмами хронического кашля у этой категории пациентов могут быть гастроэзофагеальный рефлюкс, постназальное затекание и воспаление дыхательных путей [30]. К менее распространенным внелегочным заболеваниям относятся атипичная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и трахеобронхомаляция [33, 34, 36].

Есть мнение, что после перенесенной вирусной инфекции «необъяснимый» кашель может развиваться вследствие персистирующего воспаления воздухоносных путей. В слюне пациентов с «необъяснимым» хроническим кашлем определяли более высокий уровень некоторых кашлевых медиаторов (цистеин-лейкотриены, гистамин, простагландин D₂ и E₂) по сравне-

нию с аналогичными показателями у здоровых людей. Развитие «идиопатического» хронического кашля объясняется «пластичностью» афферентных сенсорных нервов и влиянием на них вирусной инфекции, аутоиммунных нарушений. Также возможный механизм резистентного кашля — развитие постлевирусной вагусной нейропатии (*post-viral vagal neuropathy*). У пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей длительный кашель объясняется также невралгией верхнего гортанного нерва, уменьшением порога кашлевого рефлекса. В этой ситуации при минимальных раздражителях или даже при отсутствии стимулов может возникнуть кашлевой синдром [27, 37].

Одним из вариантов «непонятного» кашля является психогенный (нейрогенный, поведенческий, функциональный) кашель. Помимо термина «нейрогенный (функциональный) кашель», в литературе встречаются такие определения, как «поведенческий кашель», «психогенный кашлевой тик», «рефлекторный кашель», «синдром произвольного кашля», «соматический кашлевой синдром». При этом варианте отсутствует какое-либо поражение органов или систем. Частота его встречаемости неизвестна, он более характерен для детей. Очень часто психогенный кашель возникает на фоне острого или хронического стресса. Разрешающими факторами манифестации данного варианта кашля являются как психогенные факторы, так и ОРВИ. Предположительно предшествующее ОРВИ заболевание формирует поведенческий паттерн — кашлевой синдром [38, 39]. В клинике преобладают повторяющиеся приступы мучительного сухого хриплого кашля без облегчения. «Язык» кашля описывается пациентами как громкий, иногда «лающий» или «трубный» с «металлическим» оттенком. Изначально беспокоят многочисленные неприятные ощущения в горле (чувство дискомфорта, стеснения, покалывания, ощущения инородного тела, жжения, першения или щекотания во рту и глотке), в дальнейшем развивается кашель. Часто сопутствуют другие функциональные нарушения дыхания: гипервентиляционный синдром, ларингоспазм, проявляющийся спастической дисфонией, афония, дисфункция вокальных хорд (голосовых связок). Могут отмечаться психосоматические расстройства: кардиалгии, функциональные нарушения ритма сердца (часто наджелудочковые экстрасистолы), трудности засыпания, тревожность вплоть до панических атак. Поведенческий функциональный кашель беспокоит пациентов в любое время суток в фазе бодрствования, во сне кашель отмечается редко. Психогенный кашель редко встречается тогда, когда пациент занят работой или упражнениями, приносящими положительные эмоции (во время игр, разговора, приема пищи, просмотра фильма или чтения) [19–21, 38, 39]. Дифференциальная диагностика порой сложна, что связано с многообразием клинической картины психогенного кашля; необходим мультидисциплинарный подход с привлечением врачей разных специальностей (невролога, психотерапевта, психолога, логопеда). Для объективизации психогенной природы кашля требуется исключить другие возможные причины его

возникновения, в первую очередь органические расстройства [19, 38, 39].

Лечение психогенного (функционального) кашля включает в себя коррекцию психоэмоционального статуса (тревожно-депрессивных расстройств) и формирование правильного поведенческого подхода к кашлю как к симптому. Из эффективных лекарственных средств для лечения психогенного кашля используются антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (эсциталопрам, сертралин, пароксетин) и ряд противотревожных препаратов (алпразолам). Для изменения поведенческого паттерна пациенты обучаются фиксации провоцирующих кашель триггеров, подавлению кашлевого рефлекса и сдерживанию кашля. Для достижения стойкого положительного эффекта необходимо подробно рассказать пациенту об отсутствии актуальной опасности для здоровья ОРВИ и возможности подавления кашля [38–40].

Гендерные различия являются важной характеристикой хронического кашля. Результаты большинства исследований доказывают, что хронический кашель, в т. ч. рефрактерный / идиопатический, чаще встречается у женщин. Эстроген и прогестерон могут оказывать влияние не только на канал TRPV1 (рецептор капсаицина и ванилоидный рецептор-1), эозинофилы и тучные клетки, но и на дисфункцию гортани, ГЭРБ и синдром обструктивного апноэ во сне, что может приводить к повышенной чувствительности к кашлю у женщин [41, 42].

P. Gibson et al. предлагается использовать алгоритм, подробно описывающий подход к ведению пациента с «трудноизлечимым» кашлем (см. рисунок) [24].

Фармакологическая терапия, направленная на устранение кашля, требуется в случаях, когда лечение сопутствующего заболевания, связанного с кашлем, не приводит к облегчению кашля, или когда нет очевидной причины хронического кашля [43–47].

Кодеин и морфин — широко используемые в клинической практике у взрослых средства, оказывающие противокашлевое действие через центральные опиоидные рецепторы. Соответственно, эффективные противокашлевые дозы опиатов, вероятно, вызывают седативный эффект. Подтип опиоидов, подавляющих кашель, остается спорным, поскольку все агонисты μ -, κ - или δ -опиоидных рецепторов являются противокашлевыми. Опиоидные рецепторы также локализованы в сенсорных нейронах блуждающего нерва, и их активация может подавлять активность сенсорных волокон.

Кодеин обладает быстрым началом действия. Несмотря на широкое применение, эффективность кодеина не подтверждена клиническими исследованиями. Кроме того, использование кодеина имеет ряд ограничений в отношении безопасности и возникновения зависимости. Побочные эффекты кодеина — тошнота, запор, диспепсия, головокружение или сонливость, которые отмечают до 50 % пациентов, — в основном не критичны у взрослых [47–49].

Морфин примерно в 10 раз сильнее кодеина и чаще всего назначается пациентам с тяжелым, не поддаю-

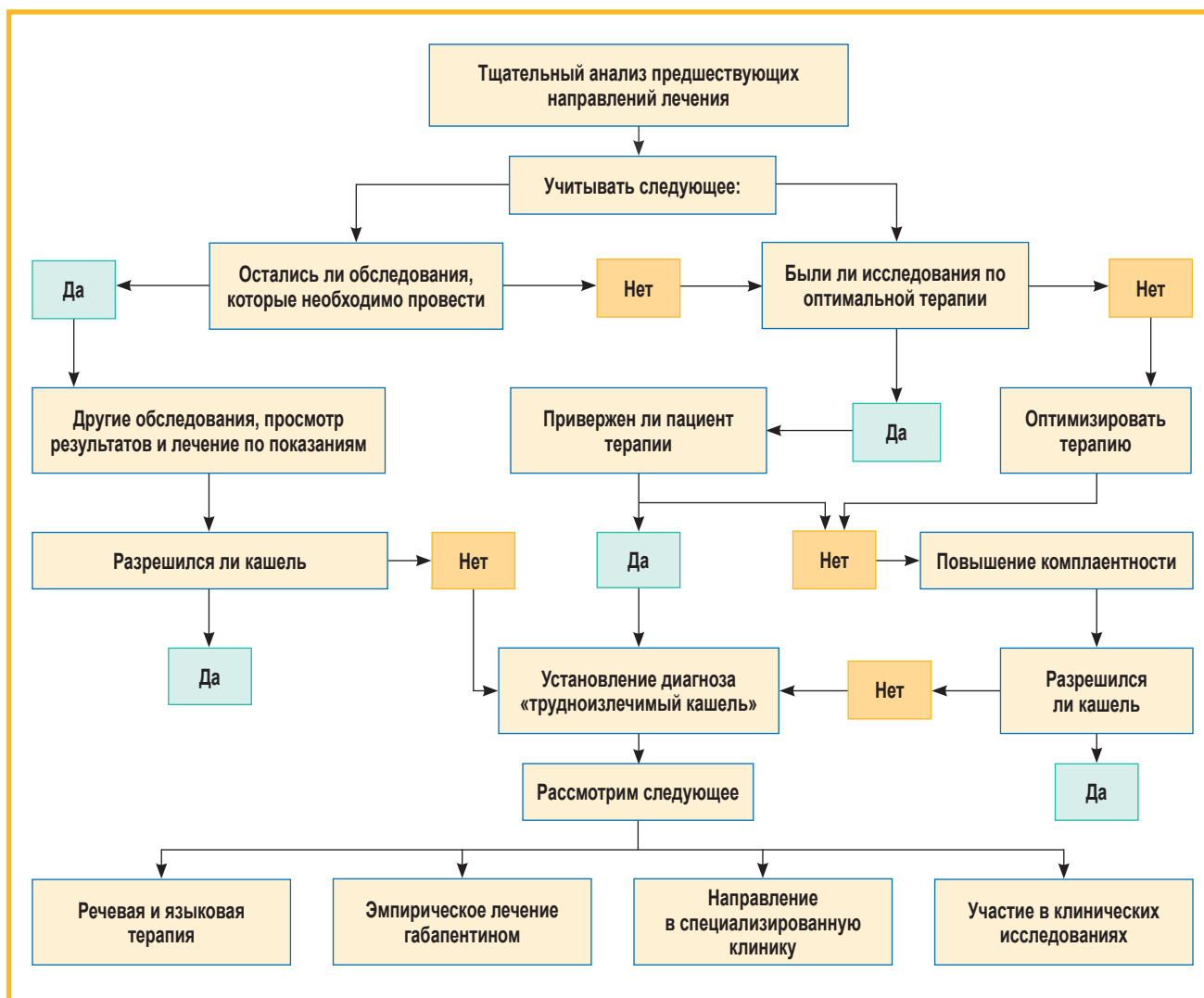


Рисунок. Алгоритм ведения пациента с «трудноизлечимым» кашлем [24]

Figure. The algorithm for managing a patient with the “persistent” cough [24]

шимся лечению кашлем. По результатам исследования было показано, что терапия низкими дозами морфина с замедленным высвобождением связана со значительным улучшением субъективных показателей кашля (опросник Лестера по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* – LCQ) и ежедневная оценка тяжести кашля) у пациентов с рефрактерным хроническим кашлем. Наиболее частыми побочными эффектами были запор и сонливость. Эффекты морфина наступали в основном в течение недели, но польза отмечалась у < 50 % пациентов. Применение морфина связано с рядом проблем безопасности, включая угнетение дыхания, сонливость и привыкание, в зависимости от дозы [47–49].

Поскольку «необъяснимый» хронический кашель может оказывать существенное неблагоприятное влияние на качество жизни, некоторым пациентам предлагается использовать габапентин. Производные гамма-аминомасляной кислоты – габапентин и прегабалин – являются ингибиторами содержащих $\alpha 2\delta$ субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов. Габапентиноиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и обычно используются для лечения судорог и нейропатической боли,

хотя механизм центрального действия изучен недостаточно [19, 22–24, 50]. По результатам рандомизированного контролируемого клинического исследования было показано улучшение качества жизни таких пациентов. По мнению группы экспертов по кашлю CHEST, потенциальная польза для некоторых пациентов перевешивает риск, связанный с потенциальными побочными эффектами. Что касается дозирования, пациентам, не имеющим противопоказаний к приему габапентина, может быть назначена схема увеличения дозы: начиная с 300 мг 1 раз в день, с добавлением дополнительных доз каждый день по мере переносимости и доведением до максимально переносимой суточной дозы – 1 800 мг в день в 2 приема [24].

Амитриптилин усиливает норадренергическую или серотонинергическую нейротрансмиссию путем блокирования пресинаптических переносчиков норадреналина или серотонина и обладает сильным сродством к α -адренергическим, гистаминовым (H_1) и мускариновым (M_1) рецепторам. По результатам рандомизированного исследования лечение низкими дозами амитриптилина перед сном было значительно более эффективным, чем комбинированное лечение

кодеином и гвайфенезином, в отношении улучшения субъективных показателей кашля у пациентов с пост-вирусной гиперчувствительностью к кашлю. Наиболее распространенными побочными эффектами amitriptилина являются сухость во рту, головокружение, головная боль и сонливость [19, 27, 28].

Углубленное понимание анатомии и нейрофизиологии защитного и патологического кашля способствовало клинической разработке нескольких таргетных методов лечения рефрактерного кашля, которые избирательно воздействуют на пути, вовлеченные в нарушение регуляции кашлевой реакции. В настоящее время в стадии клинического исследования находятся антагонисты каналов транзитного рецепторного потенциала, антагонисты P2X3-рецепторов (пуринорецепторов к АТФ), блокаторы натриевых каналов, нейромодуляторы и антагонисты рецепторов нейрокинина-1 [51, 52].

В последнее время широко стали применяться нефармакологические методы лечения рефрактерного кашля. Мультиформальная логопедическая терапия (приемы подавления кашля, дыхательные упражнения) рассматривается как немедикаментозный вариант лечения «непонятного» кашля. Преимущество этого метода состоит в отсутствии рисков и побочных эффектов, связанных с фармакологическими средствами. Так, в исследованиях было показано улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (по результатам опросника HRQoL (*Health-Related Quality of Life*)), и интенсивности кашля по данным опросника LCQ в группе пациентов, получавших физиотерапию и логопедические вмешательства, по сравнению с контрольной группой. Лечение рефрактерного кашля с помощью речевой терапии может помочь разорвать цикл взаимного раздражения кашлевых рецепторов путем усиления добровольного когнитивного контроля над позывами к кашлю, снижения чувствительности кашлевого рефлекса, уменьшения раздражения гортани и напряжения мышц гортани, а также снизит сопутствующее парадоксальное движение голосовых связок [53–55].

Заключение

Постоянный кашель необъяснимого происхождения является серьезной проблемой для здоровья 5–10 % пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу хронического кашля, и до 46 % пациентов, направляемых в специализированные клиники по лечению кашля [11–13]. Пациенты с «необъяснимым» хроническим кашлем испытывают значительные нарушения качества жизни. Они страдают от кашля, сохраняющегося часто в течение многих месяцев или лет, несмотря на всестороннее исследование и лечение известных причин. Существует необходимость в определении эффективных подходов к лечению «непонятного» кашля. Кроме того, важно отличать его от кашля, который можно объяснить и эффективно лечить, поскольку неполное обследование или неадекватное лечение также приводят к постоянному кашлю, который кажется необъяснимым.

Литература

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html> [Дата обращения: 04.10.23].
2. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-problemy-i-resheniya> [Дата обращения: 04.10.23].
3. On P.C. Overview of chronic cough. *Am. J. Manag. Care*. 2022; 28 (9, Suppl.): S152–158. DOI: 10.37765/ajmc.2022.89243.
4. Schellenberg M., Herth F.J.F. Chronic cough. *Inn. Med. (Heidelb.)*. 2023; 64 (3): 288–294. DOI: 10.1007/s00108-022-01467-w.
5. Шустова С.А., Мирошкина Т.А. Защитные механизмы легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2020; 28 (4): 567–577. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ2020284567-577.
6. 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.
7. Зайцев А.А. Кашель: по страницам международных рекомендаций. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (27): 38–48. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48.
8. 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_Metodiceskie_rekomendacii_dla_vrachej_Cough_Guidelines_for_physicians [Дата обращения: 04.10.23].
9. Орлова Н.В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020; (17): 124–131. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
10. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: от основ к фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523.
11. Lee J.H., Kang S.Y., Yoo Y. et al. Epidemiology of adult chronic cough: disease burden, regional issues, and recent findings. *Asia Pac. Allergy*. 2021; 11 (4): e38. DOI: 10.5415/apallergy.2021.11.e38.
12. Liang H., Ye W., Wang Z. et al. Prevalence of chronic cough in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med*. 2022; 22 (1): 62. DOI: 10.1186/s12890-022-01847-w.
13. van den Berg J.W.K., Baxter C.A., Edens M.A. et al. The demographics, clinical characteristics and quality of life of patients with chronic cough from the Isala Cough Clinic in the Netherlands. *ERJ Open Res*. 2022; 12; 8 (4): 00232–2022. DOI: 10.1183/23120541.00232-2022.
14. Bali V., Weaver J., Turzhitsky V. et al. Development of a natural language processing algorithm to detect chronic cough in electronic health records. *BMC Pulm. Med*. 2022; 28; 22 (1): 256. DOI: 10.1186/s12890-022-02035-6.
15. Domínguez-Ortega J., Plaza V., Li V.W. et al. Prevalence of chronic cough and patient characteristics in adults in Spain: a population-based cross-sectional survey. *Chron. Respir. Dis*. 2022; 19: 14799731221098722. DOI: 10.1177/14799731221098722.
16. Tobe K., Kubo T., Okuyama K. et al. Web-based survey to evaluate the prevalence of chronic and subacute cough and patient characteristics in Japan. *BMJ Open Respir. Res*. 2021; 8 (1): e000832. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000832.
17. Kang J., Moon J.Y., Kim D.K. et al. Cough characteristics and their association patterns according to cough etiology: a network analysis. *J. Clin. Med*. 2023; 12 (16): 5383. DOI: 10.3390/jcm12165383.
18. Lai K., Peng W., Zhan W. et al. Clinical characteristics in adult patients with somatic cough syndrome. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2022; 16: 17534666221092993. DOI: 10.1177/17534666221092993.
19. Spanevello A., Beghé B., Visca D. et al. Chronic cough in adults. *Eur. J. Intern. Med*. 2020; 78: 8–16. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.03.018.
20. Krüger K., Holzinger F., Trauth J. et al. Chronic cough. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2022; 119 (5): 59–65. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0396.
21. Good J.T. Jr, Rollins D.R., Kolakowski C.A. et al. New insights in the diagnosis of chronic refractory cough. *Respir. Med*. 2018; 141: 103–110. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.024.
22. Chang Y.H., Wang S.R., Huang K.W. [Complications of chronic cough]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2022; 45 (1): 10–12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211105-00776 (in Chinese).
23. Gibson P.G. Chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2019; 7 (6): 1762. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.012.

24. Gibson P., Wang G., McGarvey L. et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149 (1): 27–44. DOI: 10.1378/chest.15-1496.
25. Chung K.F., McGarvey L., Song W.J. et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022; 8 (1): 45. DOI: 10.1038/s41572-022-00370-w.
26. Sacre-Hazouri J.A., Sacre L. Chronic cough. Cough reflex hypersensitivity syndrome. *Rev. Allerg. Mex.* 2019; 66 (2): 217–231. DOI: 10.29262/ram.v66i2.565.
27. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr.* 2017; 69 (5): 444–452. DOI: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
28. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 224–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.
29. Sundar K.M., Stark A.C., Hu N. et al. Is laryngeal hypersensitivity the basis of unexplained or refractory chronic cough? *ERJ Open Res*. 2021; 7 (1): 00793-2020. DOI: 10.1183/23120541.00793-2020.
30. Gouveia C.J., Yalamanchili A., Ghadersohi S. et al. Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? *Laryngoscope*. 2019; 129 (5): 1244–1249. DOI: 10.1002/lary.27557.
31. Weinberger M. Chronic cough is complicated. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (2): 275. DOI: 10.1016/j.anai.2023.03.035.
32. Song W.J., An J., McGarvey L. Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (4): 811–822. DOI: 10.3904/kjim.2020.013.
33. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
34. Song W.J., Won H.K., An J. et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 63–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.010.
35. De Vincentis A., Baldi F., Calderazzo M. et al. Chronic cough in adults: recommendations from an Italian intersociety consensus. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022; 34 (7): 1529–1550. DOI: 10.1007/s40520-022-02154-4.
36. Mathur A., Liu-Shiu-Cheong P.S.K., Munro A. et al. Chronic cough: a practical approach to assessment and management. *Drug Ther. Bull.* 2019; 57 (5): 74–79. DOI: 10.1136/dtb.2018.000014.
37. Davis J.A., Gudi K. Approach to the patient with cough. *Med. Clin. North Am.* 2021; 105 (1): 31–38. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.013.
38. Almis B.H. [An interesting model for functional neurological disorders: integrative approach to psychogenic dysphonia]. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022; 14 (3): 353–357. DOI: 10.18863/pgy.1018579 (in Turkish).
39. Овчаренко С.И., Трошина Д.В., Соколова П.С. и др. Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 386–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392.
40. Weinberger M., Lockshin B. When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (1): 22–30. DOI: 10.1183/20734735.015216.
41. Bai H., Sha B., Xu X., Yu L. Gender difference in chronic cough: are women more likely to cough? *Front Physiol*. 2021; 12: 654797. DOI: 10.3389/fphys.2021.654797.
42. Ziller V., Oppermann T.S., Cassel W. et al. Chronic cough in postmenopausal women and its associations to climacteric symptoms. *BMC Womens Health*. 2023; 8; 23 (1): 93. DOI: 10.1186/s12905-023-02225-2.
43. Lai R., Huang L., Zhao H. et al. A multicenter survey on the current status of chronic cough and its impact on quality of life in Guangdong, China. *J. Thorac. Dis.* 2022; 14 (9): 3624–3632. DOI: 10.21037/jtd-21-1737.
44. Lai K., Long L. Current status and future directions of chronic cough in China. *Lung*. 2020; 198 (1): 23–29. DOI: 10.1007/s00408-019-00319-z.
45. Wang C., Xia Q., Hu B. et al. The effectiveness and safety of Huangqi Xixin decoction for cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022; 2022: 9492100. DOI: 10.1155/2022/9492100.
46. Huang K., Gu X., Yang T. et al. Prevalence and burden of chronic cough in China: a national cross-sectional study. *ERJ Open Res*. 2022; 8 (3): 00075-2022. DOI: 10.1183/23120541.00075-2022.
47. Liang H., Ye W., Wang Z. et al. Prevalence of chronic cough in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 62. DOI: 10.1186/s12890-022-01847-w.
48. Domingo C., Fernandez M., Garin N. et al. Determining what represents value in the treatment of refractory or unexplained chronic cough from the perspective of key stakeholders in Spain using multi-criteria decision analysis. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2023; 21 (1): 119–130. DOI: 10.1007/s40258-022-00770-9.
49. Morice A., Dicpinigaitis P., McGarvey L. et al. Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (162): 210127. DOI: 10.1183/16000617.0127-2021.
50. Xie S., Xie M., Shen Y., Cheng D. Gabapentin for chronic refractory cough: a system review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023; 18; 9 (5): e15579. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15579.
51. Mazzone S.B., McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021; 109 (3): 619–636. DOI: 10.1002/cpt.2003.
52. Morice A.H., Birring S.S., Smith J.A. et al. Characterization of patients with refractory or unexplained chronic cough participating in a phase 2 clinical trial of the P2X3-receptor antagonist gefapixant. *Lung*. 2021; 199 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-021-00437-7.
53. Slinger C., Mehdi Syed B., Stephen J. M. et al. Speech and language therapy for management of chronic cough. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 23; 7 (7): CD013067. DOI: 10.1002/14651858.CD013067.pub2.
54. Zhao K., Bai X., Wen S. et al. Similarities and differences between the cough suppression test and the cough challenge test. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2023; 17: 17534666231162246. DOI: 10.1177/17534666231162246.
55. Nguyen A.M., Bacci E.D., Vernon M. et al. Validation of a visual analog scale for assessing cough severity in patients with chronic cough. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021; 15: 17534666211049743. DOI: 10.1177/17534666211049743.

Поступила: 10.11.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. [Cough]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html> [Accessed: October 04, 2023] (in Russian).
2. Zaitsev A.A. [Cough: problems and solutions]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (2): 78–86. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-problemy-i-resheniya> [Accessed: October 04, 2023] (in Russian).
3. On P.C. Overview of chronic cough. *Am. J. Manag. Care*. 2022; 28 (9, Suppl.): S152–158. DOI: 10.37765/ajmc.2022.89243.
4. Schellenberg M., Herth F.J.F. Chronic cough. *Inn. Med. (Heidelb.)*. 2023; 64 (3): 288–294. DOI: 10.1007/s00108-022-01467-w.
5. Shustova S.A., Miroshkina T.A. [Protective mechanisms of lungs]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeny akademika I.P.Pavlova*. 2020; 28 (4): 567–577. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284567-577 (in Russian).
6. Kosyakov A.V. [Complex approach to assessment of functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2021; 9 (4): 553–558. DOI: 10.23888/HMJ202194553-558 (in Russian).
7. Zaitsev A.A. [Cough: according to the pages of international recommendations]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019; 15 (27): 38–48. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-27-38-48 (in Russian).
8. Zaitsev, Okovityi 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 [Accessed: October 04, 2023] (in Russian).
9. Orlova N.V. [Chronic cough: differential diagnosis and treatment]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (17): 124–131. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131 (in Russian).
10. Zaitsev A.A., Okovityi S.V. [Cough: from basics to pharmacotherapy]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523 (in Russian).
11. Lee J.H., Kang S.Y., Yoo Y. et al. Epidemiology of adult chronic cough: disease burden, regional issues, and recent findings. *Asia Pac. Allergy*. 2021; 11 (4): e38. DOI: 10.5415/apallergy.2021.11.e38.

12. Liang H., Ye W., Wang Z. et al. Prevalence of chronic cough in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 62. DOI: 10.1186/s12890-022-01847-w.
13. van den Berg J.W.K., Baxter C.A., Edens M.A. et al. The demographics, clinical characteristics and quality of life of patients with chronic cough from the Isala Cough Clinic in the Netherlands. *ERJ Open Res.* 2022; 12; 8 (4): 00232-2022. DOI: 10.1183/23120541.00232-2022.
14. Bali V., Weaver J., Turzhitsky V. et al. Development of a natural language processing algorithm to detect chronic cough in electronic health records. *BMC Pulm. Med.* 2022; 28; 22 (1): 256. DOI: 10.1186/s12890-022-02035-6.
15. Domínguez-Ortega J., Plaza V., Li V.W. et al. Prevalence of chronic cough and patient characteristics in adults in Spain: a population-based cross-sectional survey. *Chron. Respir. Dis.* 2022; 19; 14799731221098722. DOI: 10.1177/14799731221098722.
16. Tobe K., Kubo T., Okuyama K. et al. Web-based survey to evaluate the prevalence of chronic and subacute cough and patient characteristics in Japan. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000832. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000832.
17. Kang J., Moon J.Y., Kim D.K. et al. Cough characteristics and their association patterns according to cough etiology: a network analysis. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (16): 5383. DOI: 10.3390/jcm12165383.
18. Lai K., Peng W., Zhan W. et al. Clinical characteristics in adult patients with somatic cough syndrome. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221092993. DOI: 10.1177/17534666221092993.
19. Spanevello A., Beghé B., Visca D. et al. Chronic cough in adults. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 78: 8–16. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.03.018.
20. Krüger K., Holzinger F., Trauth J. et al. Chronic cough. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2022; 119 (5): 59–65. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0396.
21. Good J.T. Jr, Rollins D.R., Kolakowski C.A. et al. New insights in the diagnosis of chronic refractory cough. *Respir. Med.* 2018; 141: 103–110. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.024.
22. Chang Y.H., Wang S.R., Huang K.W. [Complications of chronic cough]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2022; 45 (1): 10–12. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211105-00776 (in Chinese).
23. Gibson P.G. Chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (6): 1762. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.012.
24. Gibson P., Wang G., McGarvey L. et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016; 149 (1): 27–44. DOI: 10.1378/chest.15-1496.
25. Chung K.F., McGarvey L., Song W.J. et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2022; 8 (1): 45. DOI: 10.1038/s41572-022-00370-w.
26. Sacre-Hazouri J.A., Sacre L. Chronic cough. Cough reflex hypersensitivity syndrome. *Rev. Alerg. Mex.* 2019; 66 (2): 217–231. DOI: 10.29262/ram.v66i2.565.
27. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr.* 2017; 69 (5): 444–452. DOI: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
28. Chikina S.Yu. [Chronic cough hypersensitivity syndrome]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (2): 224–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228 (in Russian).
29. Sundar K.M., Stark A.C., Hu N. et al. Is laryngeal hypersensitivity the basis of unexplained or refractory chronic cough? *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00793-2020. DOI: 10.1183/23120541.00793-2020.
30. Gouveia C.J., Yalamanchili A., Ghadersohi S. et al. Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? *Laryngoscope.* 2019; 129 (5): 1244–1249. DOI: 10.1002/lary.27557.
31. Weinberger M. Chronic cough is complicated. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (2): 275. DOI: 10.1016/j.anai.2023.03.035.
32. Song W.J., An J., McGarvey L. Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (4): 811–822. DOI: 10.3904/kjim.2020.013.
33. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
34. Song W.J., Won H.K., An J. et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 63–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.010.
35. De Vincentis A., Baldi F., Calderazzo M. et al. Chronic cough in adults: recommendations from an Italian intersociety consensus. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022; 34 (7): 1529–1550. DOI: 10.1007/s40520-022-02154-4.
36. Mathur A., Liu-Shiu-Cheong P.S.K., Munro A. et al. Chronic cough: a practical approach to assessment and management. *Drug Ther. Bull.* 2019; 57 (5): 74–79. DOI: 10.1136/dtb.2018.000014.
37. Davis J.A., Gudi K. Approach to the patient with cough. *Med. Clin. North Am.* 2021; 105 (1): 31–38. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.013.
38. Almis B.H. [An interesting model for functional neurological disorders: integrative approach to psychogenic dysphonia]. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2022; 14 (3): 353–357. DOI: 10.18863/pgy.1018579 (in Turkish).
39. Ovcharenko S.I., Troshina D.V., Sokolova P.S. et al. [Psychosomatic functional disorders in pulmonary practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 386–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392 (in Russian).
40. Weinberger M., Lockshin B. When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe (Sheff.).* 2017; 13 (1): 22–30. DOI: 10.1183/20734735.015216.
41. Bai H., Sha B., Xu X., Yu L. Gender difference in chronic cough: are women more likely to cough? *Front Physiol.* 2021; 12: 654797. DOI: 10.3389/fphys.2021.654797.
42. Ziller V., Oppermann T.S., Cassel W. et al. Chronic cough in postmenopausal women and its associations to climacteric symptoms. *BMC Womens Health.* 2023; 8; 23 (1): 93. DOI: 10.1186/s12905-023-02225-2.
43. Lai R., Huang L., Zhao H. et al. A multicenter survey on the current status of chronic cough and its impact on quality of life in Guangdong, China. *J. Thorac. Dis.* 2022; 14 (9): 3624–3632. DOI: 10.21037/jtd-21-1737.
44. Lai K., Long L. Current status and future directions of chronic cough in China. *Lung.* 2020; 198 (1): 23–29. DOI: 10.1007/s00408-019-00319-z.
45. Wang C., Xia Q., Hu B. et al. The effectiveness and safety of Huangqi Xixin decoction for cough variant asthma: a systematic review and meta-analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2022; 2022: 9492100. DOI: 10.1155/2022/9492100.
46. Huang K., Gu X., Yang T. et al. Prevalence and burden of chronic cough in China: a national cross-sectional study. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (3): 00075-2022. DOI: 10.1183/23120541.00075-2022.
47. Liang H., Ye W., Wang Z. et al. Prevalence of chronic cough in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 62. DOI: 10.1186/s12890-022-01847-w.
48. Domingo C., Fernandez M., Garin N. et al. Determining what represents value in the treatment of refractory or unexplained chronic cough from the perspective of key stakeholders in Spain using multi-criteria decision analysis. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2023; 21 (1): 119–130. DOI: 10.1007/s40258-022-00770-9.
49. Morice A., Dicpinigaitis P., McGarvey L. et al. Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30 (162): 210127. DOI: 10.1183/16000617.0127-2021.
50. Xie S., Xie M., Shen Y., Cheng D. Gabapentin for chronic refractory cough: a system review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023; 18; 9 (5): e15579. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15579.
51. Mazzone S.B., McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021; 109 (3): 619–636. DOI: 10.1002/cpt.2003.
52. Morice A.H., Birring S.S., Smith J.A. et al. Characterization of patients with refractory or unexplained chronic cough participating in a phase 2 clinical trial of the P2X3-receptor antagonist gefapixant. *Lung.* 2021; 199 (2): 121–129. DOI: 10.1007/s00408-021-00437-7.
53. Slinger C., Mehdi Syed B., Stephen J. M. et al. Speech and language therapy for management of chronic cough. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 23; 7 (7): CD013067. DOI: 10.1002/14651858.CD013067.pub2.
54. Zhao K., Bai X., Wen S. et al. Similarities and differences between the cough suppression test and the cough challenge test. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2023; 17: 17534666231162246. DOI: 10.1177/17534666231162246.
55. Nguyen A.M., Bacci E.D., Vernon M. et al. Validation of a visual analog scale for assessing cough severity in patients with chronic cough. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2021; 15: 17534666211049743. DOI: 10.1177/17534666211049743.

Received: November 10, 2023
Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Пономарева Ирина Борисовна — к. м. н., 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, 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>

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, Associate Professor, Assistant 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>)

Берстнева Светлана Вячеславовна — 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: berst.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3141-4199>)

Svetlana V. Berstneva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant 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: berst.ru@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3141-4199>)

Луныakov Вадим Анатольевич — 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: lunyakov62@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-7593>)

Vadim A. Lunyakov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant 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: lunyakov62@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-7593>)

Участие авторов

Пономарева И.Б. — разработка концепции статьи и ее подготовка, обзор литературы, написание текста, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации

Глотов С.И. — разработка концепции статьи и ее подготовка, обзор литературы, написание текста, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации

Уряшев О.М. — разработка концепции статьи и ее подготовка, обзор литературы, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации

Берстнева С.В. — обзор литературы, написание текста, редактирование

Луныakov В.А. — обзор литературы, написание текста, редактирование
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ponomareva I.B. — development of the concept of the article and preparation for the review, literature review, writing, editing, approval of the final version for publication

Glotov S.I. — development of the concept of the article and preparation for the review, literature review, writing, editing, approval of the final version for publication

Uryasev O.M. — development of the concept of the article and preparation for the review, literature review, editing, approval of the final version for publication

Berstneva S.V. — literature review, writing, editing

Lunyakov V.A. — literature review, writing, editing

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

Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии

М.В.Хачатуров, Н.А.Царева , С.Н.Авдеев

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

Резюме

Легочная гипертензия является полиэтиологическим заболеванием и характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст. в покое. Наиболее изученной с точки зрения подбора оптимальной терапии является идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), относящаяся к 1-й группе по классификации легочной гипертензии (2022). Это редкое и прогностически крайне неблагоприятное заболевание, которое возникает в результате ремоделирования сосудов дистальных отделов легочной артерии. В настоящее время лечение ЛАГ нацелено на 3 основных метаболических каскада: простациклиновый, эндотелиновый и путь оксида азота. Благодаря имеющимся методам терапии симптомы и качество жизни пациентов с ЛАГ улучшаются, но, к сожалению, ни один из них не влияет непосредственно на патогенез и не позволяет добиться полного контроля над заболеванием. **Целью** обзора является анализ литературных источников и демонстрация наиболее перспективных методов и потенциальных мишеней для лечения ЛАГ. **Заключение.** В настоящий момент терапия ЛАГ является актуальной проблемой, при этом продолжаются активные исследования, направленные на поиск новых терапевтических мишеней и разработку потенциальных препаратов для них.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, костный морфогенетический белок, тромбоцитарный фактор роста, митохондриальная дисфункция, серотонин, эстроген, моноклональные антитела, тромбоксан.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Хачатуров М.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Хачатуров М.В., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Новые подходы в лечении легочной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 887–895. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-887-895

New approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension

Michael V. Kchachaturov, Natalia A. Tsareva , Sergey N. Avdeev

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

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a polyetiological disease characterized by an increase in mean pulmonary artery pressure (MPP) by more than 20 mm Hg at rest. Idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH), which is assigned to the first group according to the 2018 PH classification, is the most studied in terms of optimal therapy selection. This is a rare but fatal disease that occurs as a result of vascular remodeling of the distal pulmonary arteries. Currently, PAH treatments target three major metabolic cascades: prostacyclin, endothelin, and nitric oxide. The available therapies improve the symptoms and quality of life of patients with PAH, but, unfortunately, none of them directly affect the pathogenesis or allow to achieve complete control of the disease. **The aim** of the review was to analyze the literature and demonstrate of the most promising methods and potential targets for the treatment of PAH. **Conclusion.** At the moment, PAH therapy is a serious clinical problem, and therefore, it is essential to study new therapeutic targets and develop the corresponding drugs.

Key words: pulmonary arterial hypertension, bone morphogenetic protein, platelet growth factor, mitochondrial dysfunction, serotonin, estrogen, monoclonal antibodies, thromboxane.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Kchachaturov M.V. et al., 2024

For citation: Kchachaturov M.V., Tsareva N.A., Avdeev S.N. New approaches to the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 887–895 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-887-895

Легочная гипертензия — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии > 20 мм рт. ст. в покое, измеренного при катетеризации правых отделов сердца [1]. В настоящий момент при использовании всех одобренных препаратов и ме-

тодов терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), которые воздействуют только на отдельные звенья патогенеза, болезнь не излечивается полностью. Поэтому очень важны дальнейшие исследования, направленные на более глубокое понимание патофизиологии ЛАГ и открытие новых молекул,

способных прерывать развитие заболевания, а также улучшать клинические исходы у пациентов с данным заболеванием. Потенциальные мишени уже обнаружены [2], а новые таргетные препараты продолжают создаваться. Наиболее перспективные из них представлены в данной обзорной статье (рис. 1) [3].

Целью обзора явился анализ литературных источников и демонстрация наиболее перспективных методов и потенциальных мишеней для лечения ЛАГ.

Модуляторы рецептора костного морфогенетического белка II типа

Мутации в гене рецептора костного морфогенетического белка II типа (*BMPR-II*) являются основным фактором, который составляет основу наследственной ЛАГ и постоянно активирует трансформирующий фактор роста-β (*TGF-β*). Сигнальный путь *BMPR-II* участвует в поддержании стабильности эндотелия со-

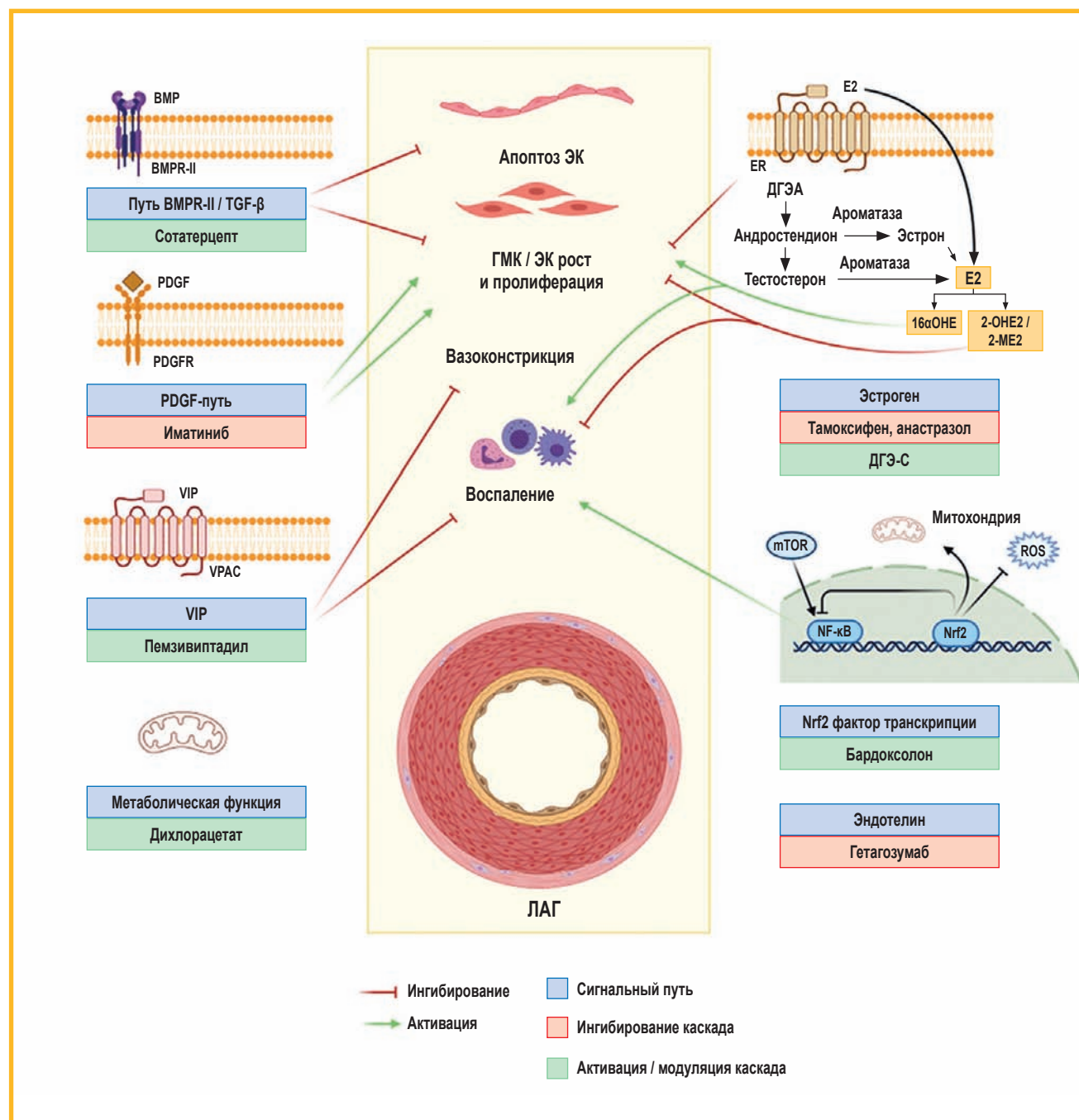


Рис. 1. Перспективные терапевтические мишени воздействия при лечении легочной артериальной гипертензии. Примечание: ЭК – эндотелиальные клетки; ГМК – гладкомышечные клетки; ДГЭА – дегидроэпиандростерон-сульфат; PDGF – фактор роста фибробластов; BMP – костный морфогенетический белок; BMPR-II – BMP рецептор II типа; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; PDGFR – PDGF-рецептор; VIP – вазоактивный интестинальный пептид; VPAC – рецептор вазоактивного интестинального пептида; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; E2 – эстрадиол; ER – рецептор эстрогена; 16α-OHE – 16α-гидроксиэстрон; 2-OHE2 – 2-гидроксиэстрадиол; 2-ME2 – 2-метоксиэстрадиол; ROS – реактивные формы кислорода; Nrf2 – ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором-2; NF-κB – ядерный фактор каппа-В (легкая цепь-энхансер-активированных В-клеток).

Figure 1. Promising therapeutic targets in the treatment of pulmonary arterial hypertension

судов и препятствует бесконтрольной пролиферации клеток, а мутации, затрагивающие этот путь, способствуют развитию ЛАГ даже у пациентов без наследственного заболевания [4].

Сотатерцепт – новый препарат, представляющий собой химерную молекулу из внеклеточного домена рецептора активина человека типа IIA (ActRIIA), слитого с Fc-доменом иммуноглобулина (Ig)-G1 человека (IgG1) [5]. Предлагаемый механизм действия у пациентов с ЛАГ заключается в восстановлении баланса на молекулярном уровне между сигналами, способствующими пролиферации эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток капилляров, и сигналами, ингибирующими их рост (подавление активации TGF- β и усиление передачи сигналов BMPR-2) (рис. 2) [6].

Механизм действия включает изменение баланса сигналов, способствующих росту, и сигналов, ингибирующих рост. ЛАГ связана с нарушением регуляции пути BMP типа II (BMPR-II)—Smad1/5/8 в клетках гладкой мускулатуры и эндотелия легочных сосудов, в следствие чего возникает дисбаланс между проли-

феративными и антипролиферативными сигнальными путями. Снижение активации пути BMPR-II-Smad1/5/8 приводит к увеличению продукции лигандов активина, таких как активин A, фактора дифференцировки роста 8 (GDF8) и GDF11, которые способствуют образованию рецептора активина типа IIA (ActRIIA)-Smad2/3-пути. Повышенная активность фосфорилированного Smad (pSmad)2/3 способствует экспрессии эндогенных антагонистов BMP – гремлина-1 и ноггина. Греmlin-1 и ноггин дополнительно снижают передачу сигналов BMP-Smad1/5/8. Общий результат заключается в том, что антипролиферативная передача сигналов снижается, сдвигая баланс в сторону пролиферативной передачи сигналов активин-Smad2/3, что приводит к ремоделированию легочных сосудов. Сотатерцепт связывает избыток лигандов ActRIIA путем блокады передачи сигналов активина, препятствуя тем самым пролиферации гладких мышц легочных сосудов.

В 24-недельном в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) PULSAR принимали участие взрослые пациенты ($n = 106$), получавшие

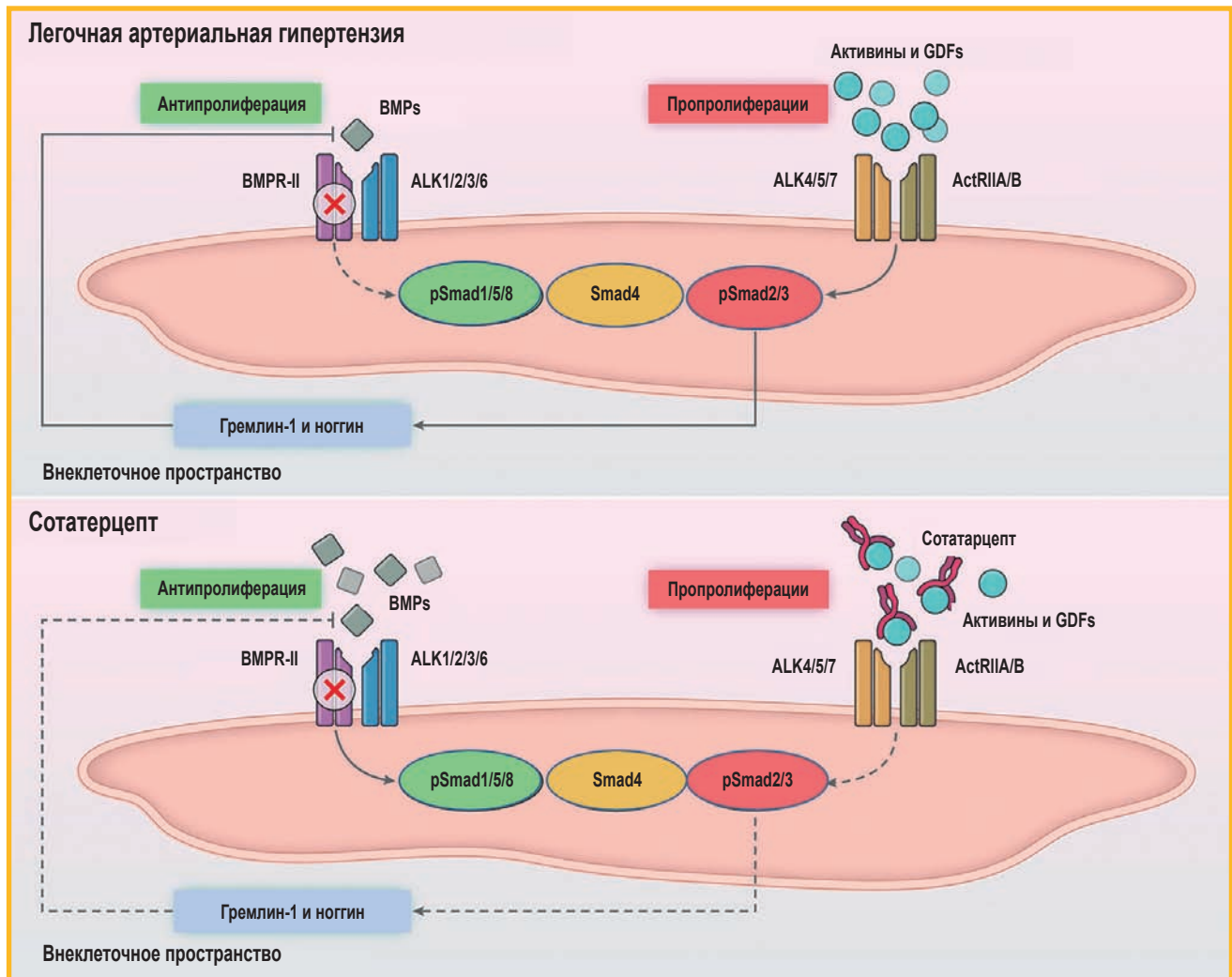


Рис. 2. Предлагаемый механизм действия сотатерцепта при легочной артериальной гипертензии

Примечание: BMPs – костный морфогенетический белок; BMPR-II – BMP-рецептор II типа; ActRIIA – рецептор активина человека типа IIA; GDFs (*growth differentiation factors*) – факторы дифференцировки роста; ALK – ингибитор рецептора TGF- β .

Figure 2. Proposed mechanism of action of sotatercept in pulmonary arterial hypertension

базисную терапию по поводу ЛАГ. Пациенты были распределены на 3 группы:

- пациенты 1-й группы получали сотатерцепт для подкожного введения в соотношении 3 : 3 : 4 в дозе 0,3 мг / кг 1 раз в 3 нед.;
- пациенты 2-й группы — 0,7 мг / кг 1 раз в 3 нед.;
- пациенты 3-й группы — плацебо.

Отмечалось достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе (первичная контрольная точка) и маркера NT-proBNP (вторичная конечная точка). Также отмечалось увеличение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (вторичная конечная точка). При написании данной статьи использовались результаты III фазы 24-недельного РКИ STELLAR по исследованию эффективности сотатерцепта [7]. Сотатерцепт в качестве монотерапии или в комбинации с ЛАГ-специфической терапией получали 163 пациента, плацебо — 160. На 24-й неделе медиана изменения дистанции по сравнению с исходным показателем при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (первичная конечная точка) составила 34,4 м (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 33,0–35,5) в группе сотатерцепта и 1,0 м (95%-ный ДИ — 0,3–3,5) — в группе плацебо. Из 9 вторичных конечных точек исследования первые 8 были значительно улучшены при приеме сотатерцепта по сравнению с плацебо. Долгосрочные побочные явления, дополнительные контрольные точки, а также эффективность сотатерцепта у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, будут дополнительно изучены в открытом исследовании SOTERIA.

Такролимус (FK506) представляет собой ингибитор кальциневрина, используемый для индукции иммуносупрессии после трансплантации солидных органов [8]. В исследовании [9] на мышинных моделях показано, что он также является мощным активатором VMР2, при назначении которого у пациентов с ЛАГ уменьшается эндотелиальная дисфункция, гипертрофия правого желудочка (ПЖ) и снижается систолическое давление в ПЖ (RVSP). По данным РКИ [10] *Transform PAH* с участием пациентов с ЛАГ ($n = 23$) в течение 16 нед. изучалась безопасность, переносимость определенных концентраций препарата в плазме крови, а также эффективность таргетной такролимусной терапии. В результате у некоторых пациентов отмечалось более выраженное увеличение экспрессии VMР2 по сравнению с таковой в группе контроля, что, по-видимому, связано с увеличением дистанции 6-МШТ, снижением NT-proBNP у некоторых субъектов, но эти изменения не были достоверно значимыми.

Ингибирование метаболического пути тромбоцитарного фактора роста

Патологическая пролиферация эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток капилляров, фибробластов при ЛАГ может быть связана с аномальным увеличением продукции фактора роста тромбоцитов (PDGF) [11].

По данным исследований, проведенных на животных моделях, указывается, что лекарственно-индуцированное ингибирование различных тирозинкиназных молекул, участвующих в передаче сигнала пути PDGF, может предотвращать клеточную пролиферацию интимы легочных артерий [12].

Первым препаратом из класса ингибиторов тирозинкиназ, исследованным для лечения пациентов с ЛАГ, стал иматиниб — пероральный химиотерапевтический агент, используемый в терапии злокачественных новообразований. Его эффективность доказана результатами доклинических и клинических исследований [13]. Так, в рамках 24-недельного РКИ IMPRES [14] в схему двойной и тройной ЛАГ-специфической терапии, которую получали пациенты с ЛАГ добавили иматиниб. В результате отмечено достоверное улучшение результатов 6-МШТ, снижение ЛСС, а также улучшение функции ПЖ [15]. Однако серьезные осложнения (44 % случаев) и в связи с этим частая отмена препарата (33 % случаев), отмеченные у пациентов с тяжелой ЛАГ, скорее всего, не позволят применять иматиниб в рутинной клинической практике. При этом серьезных осложнений, по-видимому, можно избежать, используя другой путь доставки препарата. Именно поэтому новый препарат сералутиниб — сильнодействующий низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы рецептора PDGF — предназначен для ингаляционного введения. Совсем недавно завершена II фаза РКИ TORREY [16] по изучению влияния сералутиниба на улучшение легочной гемодинамики у пациентов с ЛАГ II и III функционального класса с улучшением. Согласно предварительным результатам исследования компании *Gossamerbio* была достигнута первичная конечная точка (достоверное снижение ЛСС), а также вторичные конечные точки — увеличение дистанции 6-МШТ, а также уменьшение маркера NT-proBNP через 24 нед. лечения [17].

Воздействие на митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс

Известно, что у больных ЛАГ клетки легочных капилляров перестраивают свой метаболизм с окислительного фосфорилирования на гликолиз, что приводит к митохондриальной дисфункции, которая индуцирует аномальную пролиферацию эндотелия и ремоделирование легочных капилляров [18]. Уменьшение доли аэробного метаболизма приводит к накоплению активных форм кислорода, повышающих сосудистый тонус [19]. Препарат бардоксолон блокирует нуклеарный фактор kB путем активации фактора транскрипции Nrf2, который индуцирует молекулярные пути, способствующие разрешению воспаления путем восстановления функции митохондрий, снижения оксидательного стресса и ингибирования провоспалительной передачи сигналов. В ходе исследования II фазы LARIAT бардоксолон был добавлен к базисной терапии (пациенты принимали как минимум 1 ЛАГ-специфический препарат). Через 16 нед. отмечалось достоверное увеличение дистанции при выполнении 6-МШТ. Однако исследования III фазы (RANGER

и CATALYST) были приостановлены ввиду риска заражения данной компрометированной группы вирусом SARS-CoV-2 [3].

Дихлорацетат (ДХА) также может восстанавливать аэробное окисление глюкозы. По данным доклинических исследований показано, что дихлорацетат активирует пируватдегидрогеназу, тем самым снижая продукцию активных форм кислорода, которая участвует в ремоделировании легочных капилляров [20]. По результатам 16-недельного исследования I фазы ($n = 20$) продемонстрированы безопасность и способность снижать давление в легочной артерии и ЛСС у пациентов с ЛАГ при применении дихлорацетата [21].

Ранолазин представляет собой производное пиперазина, ингибирует постоянный поток натрия внутрь клеток сердечной мышцы и способствует повышению окисления глюкозы в митохондриях. Ранолазин в настоящее время одобрен в качестве второй линии лечения ишемической болезни сердца [22]. Ранолазин исследовался в ходе 6-месячного РКИ [23], в ходе которого изучалось его влияние на пациентов со стабильной ЛАГ (получавших ЛАГ-специфическую терапию) с дисфункцией ПЖ (фракция выброса ПЖ < 45 %). Отмечалось значительное увеличение фракции выброса ПЖ в конце лечения по сравнению с исходным уровнем в группе ранолазина с поправкой на исходные значения, возраст и пол.

Ингибиторы Rho-киназы

Внутриклеточный сигнальный путь RhoA/Rho-киназы играет важную роль в патогенезе ЛАГ, т. к. способен индуцировать пролиферацию эндотелиоцитов легочных сосудов, вызывая сужение их просвета [24]. Именно поэтому Rho-киназа представляет собой потенциально новую терапевтическую мишень для лечения ЛАГ. Фасудил является одним из наиболее часто используемых ингибиторов Rho-киназы и применяется в клинической практике в качестве средства для предотвращения спазма сосудов после субарахноидального кровоизлияния. *Y. Fukumoto et al.* [25] проведено РКИ с участием пациентов с ЛАГ ($n = 20$), получавших перорально фасудил пролонгированного действия. Через 30 мес. продемонстрировано значительное увеличение сердечного индекса, тем не менее увеличения дистанции при выполнении 6-МШТ не наблюдалось.

Положительные результаты экспериментов с ингибиторами Rho-киназы как в доклинических, так и в клинических исследованиях свидетельствуют о необходимости проведения более крупных клинических испытаний для изучения их эффективности и безопасности при ЛАГ.

Вазоактивный интестинальный пептид представляет собой нейрогормон, вызывающий вазодилатацию и предотвращающий ремоделирование сосудов. У пациентов с ЛАГ обнаруживается низкая концентрация вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови [3]. Препарат пемзивиптадил — аналог вазоактивного интестинального пептида в виде подкожных инъекций — в настоящее время изучается в исследовании II фазы у пациентов с ЛАГ [26].

Воздействие на сигнальный путь серотонина

Серотонин является вазоконстриктором, который способствует гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток, окружающих легочные капилляры, что приводит их к выраженной вазоконстрикции [27]. Имеются данные о повышенном уровне серотонина в плазме крови и сниженном его содержании в тромбоцитах у пациентов с ЛАГ [28]. Эти данные позволили предположить, что ингибирование синтеза серотонина и / или блокирование его рецепторов потенциально могут быть использованы для лечения таких пациентов. Однако по данным всех проведенных исследований показана неэффективность препаратов данной группы [24]. В настоящий момент в рамках II фазы РКИ ELEVATE-2 изучается влияние нескольких доз родатрилата этила у пациентов с идиопатической ЛАГ, при приеме которого снижается уровень серотонина в периферической крови и легких путем ингибирования фермента биосинтеза триптофангидроксилазы [29].

Терапия, нацеленная на сигнальный путь эстрогена

Потенциально новым методом лечения ЛАГ, по-видимому, может являться лекарственное воздействие на сигнальные пути эстрогена [30]. Однако роль женских гормонов в патогенезе ЛАГ неоднозначна ввиду полученных абсолютно противоположных данных клинических исследований, по данным которых показана патогенная роль эстрогенов при ЛАГ, и доклинических испытаний, в ходе которых описан их защитный эффект. Кроме того, метаболиты эстрадиола могут оказывать неоднозначное действие, так, 16 α -гидроксиэстрон обладает воспалительными и пролиферативными свойствами, тогда как 2-гидроксиэстрадиол и 2-метоксиэстрадиол оказывают противовоспалительный и антипролиферативный эффект [3]. Таким образом, нарушения баланса метаболитов эстрадиола может играть важную роль в патогенезе ЛАГ. На основании позитивных результатов доклинических и клинических [31] исследований запланировано РКИ II фазы PHANTOM по изучению блокатора фермента ароматазы анастрозола у пациентов с ЛАГ [32]. Также в настоящий момент проводится РКИ, в котором будет оцениваться влияние тамоксифена (селективного ингибитора рецепторов эстрогена) на функциональные возможности, биомаркеры, эхокардиографические параметры, дистанцию 6-МШТ и качество жизни в течение 24 нед. у пациентов с ЛАГ [33].

Моноклональные антитела к рецептору эндотелина

По результатам доклинических исследований применения гетагозумаба (GMA301) — моноклонального антитела к рецепторам эндотелина типа А — показаны многообещающие результаты по лечению индуцированной гипоксией и монокроталином ЛАГ на моделях обезьян [34]. Также по данным клинического исследования IA фазы (Австралия) ($n = 6$) обнаружено, что гетагозумаб безопасен и хорошо переносится

во всех дозах при внутривенном введении (75, 200, 500 и 1 000 мг). Серьезных нежелательных явлений не выявлено. В настоящее время гетагозумаб проходит фазу Ib клинических испытаний. Данный препарат и другие моноклональные антитела могут несомненно рассматриваться как новое и эффективное лечение для пациентов с ЛАГ [35].

Ингибирование рецепторов тромбоксана

Тромбоксан А2 (ТхА2) – мощный вазоконстриктор, индуктор агрегации тромбоцитов и фиброза, провоспалительный агент и митоген, привлекает особое внимание в качестве потенциальной терапевтической мишени для ЛАГ. Показано, что у взрослых пациентов с данным заболеванием уровни 24-часовой экскреции тромбоксана повышены по сравнению с контролем, тогда как 24-часовая экскреция 2,3-динор-6-кето-простациклина F1 α (стабильный метаболит простаглицлина), напротив, значительно снижена [36]. По результатам исследования по использованию радиофармпрепарата для оценки экспрессии ТхА2 показано, что экспрессия этих рецепторов значительно повышена в ПЖ у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами [37].

Именно поэтому был разработан новый препарат – антагонист ТхА2 (NTP42), при приеме которого в доклинических исследованиях на грызунах с ЛАГ, индуцированной монокроталином, отмечено снижение среднего давления в легочной артерии и систолического давления в ПЖ, при этом эффекты препарата сравнивались с таковыми при приеме силденафила и селексипага, а результаты оказались сравнимыми со стандартной терапией [38].

Терапия, направленная на аутовоспалительные механизмы

Известно также, что ЛАГ связана с системными аутоиммунными заболеваниями [1]. На гистологических срезах ткани легких, полученных от пациентов с ЛАГ, отмечается периваскулярная инфильтрация различными иммунными клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки) [39]. Также у пациентов с ЛАГ выявлены более высокие уровни фактора некроза опухоли- α (TNF)- α , интерлейкина (IL)-1 и -6 [40], а некоторые из этих цитокинов (IL-6) и хемокинов связаны с неблагоприятным прогнозом и могут использоваться в качестве маркеров прогрессирования заболевания [41]. Именно поэтому воздействие на данные воспалительные агенты с помощью моноклональных антител представляет огромный интерес.

Так, в ходе открытого исследования II фазы TRANSFORM-UK пациентам с ЛАГ ($n = 29$), за исключением лиц с заболеваниями соединительной ткани, внутривенно ежемесячно в течение 6 мес. вводился тоцилизумаб (моноклональное антитело к IL-6) в дозе 8 мг / кг. У обследуемых наблюдалось снижение С-реактивного белка и IL-6, однако значительного снижения ЛСС и других показателей не отмечено [42].

Потенциальной мишенью может быть также IL-1. Так, по данным исследования с участием пациентов с идиопатической ЛАГ ($n = 6$) при использовании рекомбинантного антагониста рецептора IL-1 (анакинра) зафиксировано уменьшение С-реактивного белка и уровня IL-6, однако значительных изменений в количестве циркулирующего NT-proBNP, пиковом потреблении кислорода или систолической функции ПЖ по сравнению с исходными показателями не отмечено [43]. Установлена также безопасность анакинры, но для оценки эффективности препарата необходимо проведение более длительных и крупных исследований, т. к. при столь немногочисленной выборке сделать какие-либо однозначные выводы не представляется возможным.

В ходе других экспериментальных работ на животных моделях показано, что при использовании анти-TNF- α [44], анти-CD-20 [24] моноклональных антител также снижается скорость прогрессирования ЛАГ и улучшаются гемодинамические показатели. Однако все они потенциально могут быть использованы для лечения пациентов с ЛАГ, поэтому требуются дальнейшие клинические исследования по применению данных препаратов.

Терапия с использованием микроРНК

МикроРНК представляют собой эндогенные малые некодирующие РНК (21–23 нуклеотида), регулирующие функции сайленсинга РНК и посттранскрипционной экспрессии генов [45]. У пациентов с ЛАГ наблюдаются нарушения регуляции микроРНК. Обнаружено, что несколько микроРНК, экспрессируемых в легких при ЛАГ, изменены по сравнению со здоровыми донорами, в то время как у пациентов с ЛАГ микроРНК-138, микроРНК-145 и микроРНК-210 активируются в неизмененных гладкомышечных клетках капилляров легочных артерий, а экспрессия микроРНК-124, микроРНК-204 и микроРНК-206 подавляется [24].

По результатам исследований по изучению влияния терапии микроРНК на ЛАГ продемонстрировано [46], что при экзосомальной комбинированной терапии микроРНК-181a-5p и микроРНК-324-5p снижается давление и гипертрофия в ПЖ, пролиферация клеток и ангиогенез на мышечных моделях в сравнении с доставкой одного варианта микроРНК.

Также имеются сообщения об эффективности генной терапии и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в лабораторных условиях на животных, что позволяет надеяться на то, что в скором будущем появится возможность применять уникальные терапевтические средства, способные излечивать ЛАГ (рис. 3) [47].

Заключение

Таким образом, в настоящий момент терапия ЛАГ является актуальной проблемой, при этом продолжают активные исследования по изучению новых терапевтических мишеней для лечения этой сложнейшей

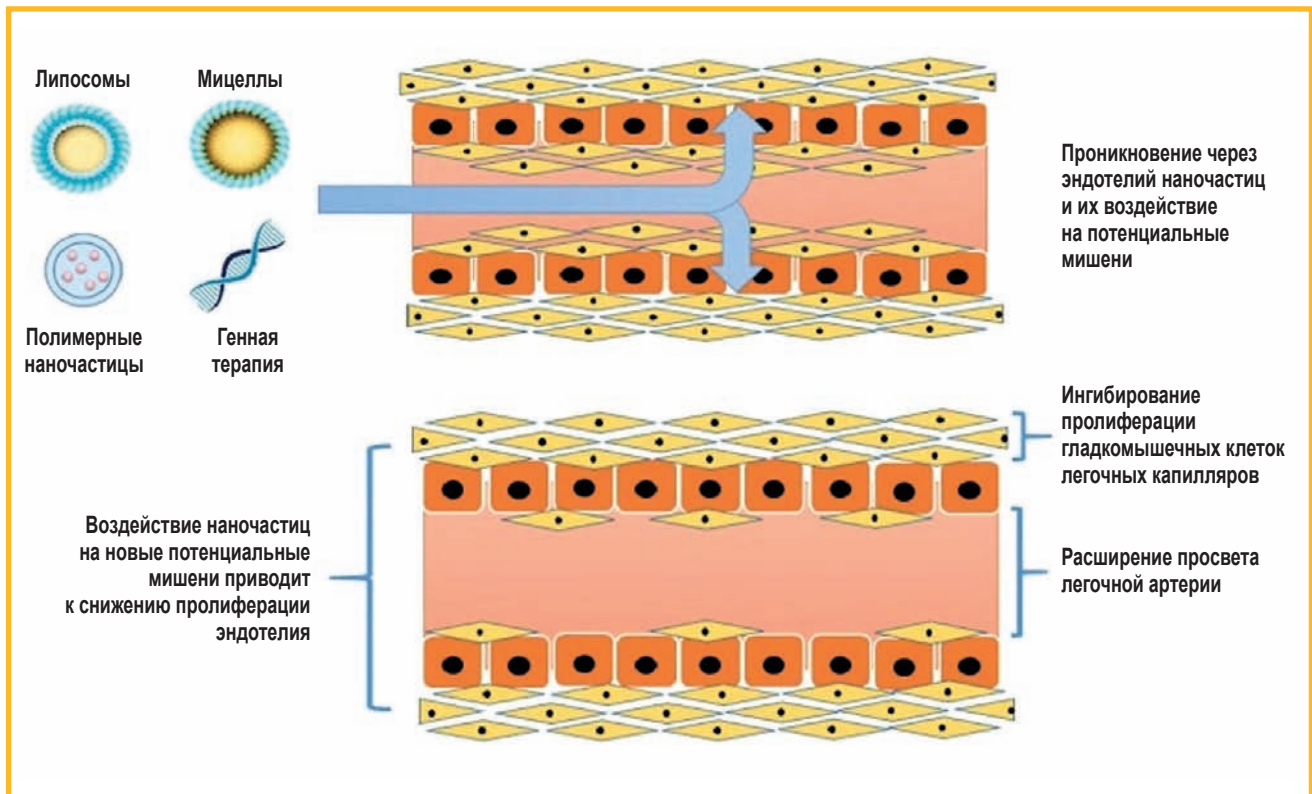


Рис. 3. Новые перспективные методы лечения легочной артериальной гипертензии
Figure 3. New promising methods for the treatment of pulmonary arterial hypertension

патологии, разрабатываются потенциальные препараты для них, изучаются новые способы доставки уже известных лекарств с использованием нанотехнологий (липосомы, полимерные наночастицы).

Литература / References

- Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur. Heart J.* 2022; 43 (38): 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Xiao Y., Chen P.P., Zhou R.L. et al. Pathological mechanisms and potential therapeutic targets of pulmonary arterial hypertension: a review. *Aging. Dis.* 2020; 11 (6): 1623–1639. DOI: 10.14336/AD.2020.0111.
- Qaiser K.N., Tonelli A.R. Novel treatment pathways in pulmonary arterial hypertension. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2021; 17 (2): 106–114. DOI: 10.14797/CBHS2234.
- Guignabert C., Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (2): 2002341. DOI: 10.1183/13993003.02341-2020.
- Sherman M.L., Borgstein N.G., Mook L. et al. Multiple-dose, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of sotatercept (ActRII-A-IgG1), a novel erythropoietic agent, in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53 (11): 1121–1130. DOI: 10.1002/jcph.160.
- Yung L.M., Yang P., Joshi S. et al. ACTRIIA-Fc rebalances activin/GDF versus BMP signaling in pulmonary hypertension. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12 (543): eaaz5660. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5660.
- Hoeper M.M., Badesch D.B., Ghofrani H.A. et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (16): 1478–1490. DOI: 10.1056/NEJMoa2213558.
- Araya A.A., Tasnif Y. Tacrolimus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544318/>
- Spiekerkoetter E., Tian X., Cai J. et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3600–3613. DOI: 10.1172/JCI165592.
- Spiekerkoetter E., Sung Y.K., Sudheendra D. et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1602449. DOI: 10.1183/13993003.02449-2016.
- Perros F., Montani D., Dorfmueller P. et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 81–88. DOI: 10.1164/rccm.200707-1037OC.
- Medarametla V., Festin S., Sugarragchaa C. et al. PK10453, a non-selective platelet-derived growth factor receptor inhibitor, prevents the progression of pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 82–102. DOI: 10.1086/674881.
- Schermuly R.T., Dony E., Ghofrani H.A. et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (10): 2811–2821. DOI: 10.1172/JCI24838.
- Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation.* 2013; 127 (10): 1128–1138. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000765.
- Shah A.M., Campbell P., Rocha G.Q. et al. Effect of imatinib as add-on therapy on echocardiographic measures of right ventricular function in patients with significant pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (10): 623–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu035.
- Frantz R.P., Benza R.L., Channick R.N. et al. TORREY, a Phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of inhaled seralutinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2021; 11 (4): 20458940211057071. DOI: 10.1177/20458940211057071.
- Gossamer Bio. Gossamer Bio announces seralutinib meets primary endpoint in phase 2 torrey study in pah. Available at: <https://ir.gossamerbio.com/news-releases/news-release-details/gossamer-bio-announces-seralutinib-meets-primary-endpoint-phase/>
- Archer S.L. Acquired mitochondrial abnormalities, including epigenetic inhibition of superoxide dismutase 2, in pulmonary hypertension

- and cancer: therapeutic implications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 903: 29–53. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_3.
19. Stephen Y. Chan, Lewis J. Rubin. Metabolic dysfunction in pulmonary hypertension: from basic science to clinical practice. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170094. DOI: 10.1183/16000617.0094-2017.
 20. Michelakis E.D., McMurtry M.S., Wu X.C. et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation.* 2002; 105 (2): 244–250. DOI: 10.1161/hc0202.101974.
 21. Michelakis E.D., Gurtu V., Webster L. et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9 (413): eao4583. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao4583.
 22. Rouhana S., Virsolvy A., Fares N. et al. Ranolazine: an old drug with emerging potential; Lessons from pre-clinical and clinical investigations for possible repositioning. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 15 (1): 31. DOI: 10.3390/ph15010031.
 23. Han Y., Forfia P., Vaidya A. et al. Ranolazine improves right ventricular function in patients with precapillary pulmonary hypertension: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Card. Fail.* 2021; 27 (2): 253–257. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.10.006.
 24. Zolty R. Novel experimental therapies for treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Exp. Pharmacol.* 2021; 13: 817–857. DOI: 10.2147/JEP.S236743.
 25. Fukumoto Y., Yamada N., Matsubara H. et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ. J.* 2013; 77 (10): 2619–2625. DOI: 10.1253/circj.cj-13-0443.
 26. ClinicalTrials.gov. Phase 2 study to assess safety, tolerability and efficacy of once weekly SC pemzivaptadil (PB1046) in subjects with symptomatic PAH (VIP). 2022; No.NCT03556020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03556020>
 27. Liu Y., Fanburg B.L. Serotonin-induced growth of pulmonary artery smooth muscle requires activation of phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine protein kinase B/mammalian target of rapamycin/p70 ribosomal S6 kinase 1. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 34 (2): 182–191. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0163OC.
 28. Hervé P., Launay J.M., Scrobobaci M.L. et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* 1995; 99 (3): 249–254. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80156-9.
 29. Lazarus H.M., Denning J., Wring S. et al. A trial design to maximize knowledge of the effects of rodatristat ethyl in the treatment of pulmonary arterial hypertension (ELEVATE 2). *Pulm. Circ.* 2022; 12 (2): e12088. DOI: 10.1002/pul2.12088.
 30. Cassady S.J., Soldin D., Ramani G.V. Novel and emerging therapies in pulmonary arterial hypertension. *Front. Drug Dis.* 2022; 2. DOI: 10.3389/fddsv.2022.1022971.
 31. Kawut S.M., Archer-Chicko C.L., DeMichele A. et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 360–368. DOI: 10.1164/rccm.201605-1024OC.
 32. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018.
 33. ClinicalTrials.gov. Austin E. Tamoxifen Therapy to Treat Pulmonary Arterial Hypertension (T3PAH). 2022; No.NCT03528902. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03528902>
 34. Haryono A., Ramadhani R., Ryanto G.R.T., Emoto N. Endothelin and the cardiovascular system: the long journey and where we are going. *Biology (Basel).* 2022; 11 (5): 759. DOI: 10.3390/biology11050759.
 35. Zhang C., Jing S. Therapeutic antibody approach for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Dis.* 2021; 1 (1): 15–19. DOI: 10.46439/cardiology.1.002.
 36. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 70–75. DOI: 10.1056/NEJM199207093270202.
 37. Katugampola S.D., Davenport A.P. Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT(1) receptor antagonist losartan. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 134 (7): 1385–1392. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704416.
 38. Mulvaney E.P., Reid H.M., Bialesova L. et al. NTP42, a novel antagonist of the thromboxane receptor, attenuates experimentally induced pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 85. DOI: 10.1186/s12890-020-1113-2.
 39. Savai R., Pullamsetti S.S., Kolbe J. et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (9): 897–908. DOI: 10.1164/rccm.201202-0335OC.
 40. Liang S., Desai A.A., Black S.M., Tang H. Cytokines, chemokines, and inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1303: 275–303. DOI: 10.1007/978-3-030-63046-1_15.
 41. Prins K.W., Archer S.L., Pritzker M. et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (3): 376–384. DOI: 10.1016/j.healun.2017.08.011.
 42. Toshner M., Rothman A. IL-6 in pulmonary hypertension: why novel is not always best. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 2000314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2020.
 43. Trankle C.R., Canada J.M., Kadariya D. et al. IL-1 blockade reduces inflammation in pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure: a single-arm, open-label, phase IB/II pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (3): 381–384. DOI: 10.1164/rccm.201809-1631LE.
 44. Bell R.D., White R.J., Garcia-Hernandez M.L. et al. Tumor necrosis factor induces obliterative pulmonary vascular disease in a novel model of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (10): 1759–1770. DOI: 10.1002/art.41309.
 45. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
 46. Sindi H.A., Russomanno G., Satta S. et al. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 1185. DOI: 10.1038/s41467-020-14966-x.
 47. Dhoble S., Patravale V., Weaver E. et al. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension. *Int. J. Pharm.* 2022; 621: 121792. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121792.

Поступила: 22.06.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: June 22, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Хачатуров Михаил Викторович – студент VI курса Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>)
Michael V. Kchachaturov, 6th year student, 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 Min-

istry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: khachaturov.michael@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>)

Царева Наталья Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая

лабораторией интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of the Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Хачатуров М.В. — написание статьи, значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных

Царева Н.А. — доработка статьи и утверждение ее окончательного варианта

Авдеев С.Н. — ответственность за целостность всех частей статьи

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

Authors Contribution

Khachaturov M.V. — writing the article, significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis and interpretation of the data obtained

Tsareva N.A. — revision of the article and approval of its final version

Avdeev S.N. — responsibility for the integrity of all parts of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните

Н.В.Трушенко^{1,2} ✉, А.М.Николенко¹, О.А.Суворова¹, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) является воспалительным иммуноопосредованным интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), которое развивается в ответ на повторные ингаляционные воздействия различных низкомолекулярных соединений у восприимчивых лиц. Согласно последним рекомендациям, выделяются нефибротический (нфГП) и фибротический (фГП) фенотипы ГП, при этом фГП ассоциирован с прогрессированием и худшим прогнозом. Дифференциальная диагностика ГП может быть сложной, при этом требуется тщательный сбор анамнеза заболевания, мультидисциплинарное обсуждение клинических и рентгенологических данных, оценка лимфоцитоза бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и результатов гистопатологического исследования. Дифференцировать ГП от других ИЗЛ, в т. ч. фГП от идиопатического легочного фиброза, может быть непросто, поскольку клинические, рентгенологические и гистопатологические признаки ГП весьма вариабельны и схожи с признаками других ИЗЛ. **Целью** обзора явилась систематизация имеющихся данных о предикторах ГП для использования их в диагностике. **Заключение.** Установление диагноза имеет решающее значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. Для диагностики ГП, прогнозирования его развития и течения могут использоваться такие показатели, как генетические предикторы, биомаркеры сыворотки крови и БАЛЖ. Ряд биомаркеров, такие как лимфоцитоз БАЛЖ и специфические преципитирующие IgG-антитела, уже широко используются в клинической практике. Другие показатели находятся на этапе исследований и могут быть в будущем внедрены в рутинное обследование пациентов с ГП.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, предикторы, биомаркеры, генетика, бронхоальвеолярный лаваж, диагностика, прогноз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Трушенко Н.В., Николенко А.М., Суворова О.А., Авдеев С.Н. Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 896–903. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903

Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis

Natalya V. Trushenko^{1,2} ✉, Alexandra M. Nikolenko¹, Olga A. Suvorova¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

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

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an inflammatory immune-mediated interstitial lung disease that develops in response to repeated inhalation exposures to various low molecular weight compounds in susceptible individuals. The current guidelines distinguish non-fibrotic and fibrotic phenotypes of HP, with fibrotic HP associated with progression and worse prognosis. The differential diagnosis of HP can be complex and requires careful history-taking, multidisciplinary discussion of clinical and radiological findings, evaluation of lymphocytosis in bronchoalveolar lavage (BAL), and histopathological examination. Differentiating HP from other interstitial lung diseases (ILDs), including fibrotic HP from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), can be difficult, as the clinical, radiological, and histopathological features of HP are highly variable and similar to those of other ILDs. **The aim** of this review is to systematize the available evidence on predictors of HP for the use in diagnosis. **Conclusion.** Making the diagnosis is crucial for selecting treatment strategies and prognosis. Indicators such as genetic predictors, serum biomarkers, and BAL can be used to diagnose HP, predict its development and course. Several biomarkers, such as BAL lymphocytosis and specific IgG — precipitating antibodies, are already widely used in clinical practice. Other indicators are still under investigation and may be implemented in the routine patient evaluation in the future.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, predictors, biomarkers, genetics, bronchoalveolar lavage, diagnosis, prognosis.

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

Funding. The study was not sponsored.

© Trushenko N.V. et al., 2024

For citation: Trushenko N.V., Nikolenko A.M., Suvorova O.A., Avdeev S.N. Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 896–903 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – это иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), вызванное ингаляционным воздействием низкомолекулярных соединений и возникающее у восприимчивых лиц [1]. Оценка распространенности ГП затруднена и зависит от географических, экологических условий (сельскохозяйственной и промышленной среды) и наличия факторов риска. В Европе распространенность ГП колеблется от 0,3 до 0,9 на 100 тыс. и доходит до 54,6 на 100 тыс. в группах риска [2, 3]. Клиническая картина и течение заболевания зависят от типа антигена, продолжительности экспозиции и индивидуальных факторов риска организма [4]. Дифференциальная диагностика ГП может быть сложной, при этом требуются тщательный сбор анамнеза заболевания, мультидисциплинарное обсуждение клинических и рентгенологических данных, оценка лимфоцитоза бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и результатов гистопатологического исследования. Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных специалистов (*The American College of Chest Physicians* – CHEST), диагноз ГП может быть уверенно установлен у пациентов с выявленной экспозицией антигена и типичной картиной ГП по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения [5]. Однако примерно у 60 % пациентов выявить антиген не удастся, несмотря на тщательно собранный анамнез [4]. Дифференцировать ГП от других ИЗЛ может быть непросто, поскольку клинические, рентгенологические и гистопатологические признаки ГП весьма вариабельны и схожи с признаками других ИЗЛ.

В настоящее время в соответствии с текущими международными рекомендациями ГП подразделяется на фибротический (фГП) и нефибротический (нфГП) фенотипы [4, 5]. Фенотип ГП играет важную роль для прогноза и лечения, т. к. фГП ассоциирован с прогрессированием клинических симптомов, функциональных нарушений, снижением качества жизни и худшим прогнозом [6]. Также фГП имеет много общих черт с другими легочными фиброзами (ЛФ), в результате фГП может ошибочно диагностироваться как идиопатический ЛФ (ИЛФ), особенно в случаях отсутствия данных о воздействии антигена [7]. Установление диагноза имеет решающее значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. Исключение дальнейшего контакта с выявленным антигеном и рассмотрение вопроса о проведении иммуносупрессивной терапии играют значимую роль при ведении пациентов с фГП, в то время как при ИЛФ необходимо раннее назначение антифибротической терапии [4, 8–10].

К факторам, ассоциированными с прогрессированием заболевания и снижением выживаемости, относятся невозможность устранить провоцирующий антиген, пожилой возраст, мужской пол и курение в анамнезе [4, 11]. Высокий лимфоцитоз при анализе БАЛЖ связан с лучшим прогнозом, т. к. преимущественно обнаруживается у пациентов с нфГП [12]. Такие КТ-признаки, как «сотое легкое» и тракционные бронхоэктазы ассоциированы с худшей выживаемостью, а «воздушные ловушки» и мозаичная картина

являются благоприятными признаками [11]. Снижение таких показателей, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) или диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), отражают прогрессирование заболевания и ассоциированы с повышением уровня смертности у пациентов с ГП [12–14]. Важно отметить, что несмотря на выявление факторов риска прогрессирования, течение заболевания у отдельного пациента остается в значительной степени непредсказуемым, поэтому необходимо выявление новых предикторов для прогнозирования развития заболевания.

Целью данного обзора является обобщение сведений о генетических предикторах, биомаркерах сыворотки крови и БАЛЖ при ГП, которые могут использоваться для диагностики и прогнозирования течения данного заболевания.

Сывороточные биомаркеры

Специфические преципитирующие IgG-антитела (преципитины) против известных антигенов, вызывающих ГП, обнаруживаются в сыворотке крови в течение нескольких лет. Они являются маркерами воздействия антигенов на организм, а не самого заболевания. Их отсутствие в сыворотке не исключает ГП, но при определенных условиях при их выявлении подтверждается диагноз. *M. Raulf et al.* обновлены референсные значения для 32 специфических IgG-антител против многих антигенов ГП с целью повышения чувствительности данного анализа сыворотки крови [15]. *T. Shirai et al.* оценивалась значимость теста на специфические IgG-антитела к птицам для скрининга и диагностики ГП у пациентов, имеющих контакт с пуховыми одеялами, а также видами птиц, отличными от голубиных, воробьиных и попугаев. Специфичность определения IgG к антигенам птиц составила 73–80 %. Чувствительность данного теста была наибольшей у пациентов, занимающихся разведением птиц (голубь, попугай) – 83 %, но для пациентов, имеющих контакт с пометом диких птиц или пуховыми одеялами, чувствительность теста оказалась относительно низкой – 43–59 % [16].

Макрофагальные воспалительные белки-1 (*macrophage inflammatory proteins*, MIP-1), известные также как хемокины C–C, действуют через рецепторы клеточной мембраны, связанные с G-белками (CCR1, 3, 5), экспрессируемыми лимфоцитами и макрофагами. Они обладают хемотаксическим и провоспалительным действием, способствуют поддержанию гомеостаза [17]. Считается, что Th1 и Th2 играют ключевую роль в фиброгенезе [18]. *L. Barrera et al.* выявлена прямая зависимость между усилением активности Th2 и активацией фибротических процессов у пациентов с хроническим ГП [19]. CCL17 представляет собой цитокин Th2, продуцируемый преимущественно эпителиальными клетками [20]. CCL17 и лиганд CCR4 способствуют развитию ЛФ, индуцируя инфильтрацию альвеолярных макрофагов и клеток Th2 [21]. Также повышенный уровень CCL17 в БАЛЖ был ассоциирован с плохими исходами у пациентов с ИЛФ [22].

Y. Miyazaki et al. исследованы Th2-медиаторы, в частности CCL17, у пациентов с хроническим ГП во время обострений. Установлено, что CCL17 в сыворотке крови является прогностическим маркером обострений заболевания [23]. В исследовании Y. Nukui et al. CCL17 изучался в связи с интерферон- γ -индуцибельным хемокином CXCL9. У пациентов с хроническим ГП и ухудшением функциональных показателей отмечались более низкие концентрации CXCL9 в сыворотке крови и более высокие концентрации CCL17 по сравнению с таковыми у лиц со стабильным ГП [24].

M. Watanabe et al. зафиксирована гиперэкспрессия мРНК CCL15 в легких у пациентов с хроническим ГП и установлена значимая роль CCL15 в патогенезе фиброза при хроническом ГП, в то время как его участие в патогенезе / развитии ИЛФ ограничено. Таким образом, CCL15 можно использовать как биомаркер для диагностики хронического ГП, а также для дифференциальной диагностики ИЛФ и ГП [25].

Фиброз легких связан с аномальным накоплением белков внеклеточного матрикса и неконтролируемой дифференцировкой легочных фибробластов в коллагенсекретирующие миофибробласты [26].

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases — MMPs) относятся к семейству цинк-зависимых матриксинов, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и регуляции различных медиаторов, таких как факторы роста, цитокины и хемокины [27]. I. O. Rosas et al. обнаружено повышение уровня нескольких MMPs в легких у пациентов с ИЛФ и предложено использовать MMP7 и MMP1 для дифференциальной диагностики между ИЛФ и другими хроническими заболеваниями легких, включая хронический ГП [28]. Экспрессия MMP28 повышена в эпителии легких у больных ИЛФ, поэтому MMP28 также рассматривается как биомаркер, позволяющий отличить фиброз, не связанный с ИЛФ [29]. Кроме того, полиморфизм генов *MMP1 rs7125062* и *MMP2 rs11646643* ассоциирован с риском развития ГП и снижением ФЖЕЛ [30].

Периостин — белок из семейства фасциклинов — также участвует в фиброзирующих процессах [31]. G. Takayama et al. сообщается, что периостин секретируется фибробластами легких в ответ на Th2-цитокины, интерлейкин (IL)-4, IL-13 и способствует формированию субэпителиального фиброза у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких [32]. Периостин участвует в развитии ЛФ при ИЛФ, его концентрация в сыворотке крови при ИЛФ выше, чем при других идиопатических интерстициальных пневмониях, включая ГП [33]. Y. Nukui et al. продемонстрировано, что сывороточный периостин можно использовать и как прогностический биомаркер при фГП [24].

Некоторые белки высвобождаются альвеолярными пневмоцитами II типа после их повреждения, например *Krebs von den Lungen 6* (KL-6) и сурфактантные белки A и D (surfactant proteins-A, -D — SP-A, SP-D) [34]. Таким образом, повышенная концентрация KL-6 соответствует степени обширного альвео-

лярного повреждения, что в свою очередь может быть использовано для оценки активности ИЗЛ. Развитие фибротического процесса является одним из основных патологических механизмов повреждения альвеолярных эпителиальных клеток. Быстрое повышение концентрации KL-6 указывает на необходимость ранней дифференциации фГП и нфГП [35]. H. Ohnishi et al. сравнивались уровни KL-6, SP-D и SP-A при фибротических ИЗЛ, сделано предположение, что KL-6 является лучшим сывороточным маркером для этих заболеваний [36].

T. Okamoto et al. впервые показана корреляция между сывороточными концентрациями KL-6, SP-D и лимфоцитозом БАЛЖ при хроническом ГП. Предполагается, что при повреждении и последующей регенерации альвеолоцитов при ГП повышаются сывороточные концентрации KL-6 и SP-D. Также продемонстрировано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови при хроническом ГП была значительно выше во время обострений, чем за 1 мес. до обострения [33]. По результатам метаанализа J. He et al. показано, что в целом у больных ГП экспрессия KL-6 значительно выше, чем у здоровых лиц [37]. S. Sánchez-Diez et al. показано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови была достоверно выше у пациентов с фГП по сравнению с таковой у лиц с нфГП. Кроме того, установлена обратная зависимость концентрации KL-6 в сыворотке крови с показателями общей емкости легких и DL_{CO} [38].

N. Lanzarone et al. показана прямая корреляция между лимфоцитозом БАЛЖ и концентрацией KL-6 в БАЛЖ при хроническом ГП. Концентрация KL-6 в БАЛЖ коррелировала с наличием КТ-признака «матового стекла» и центрилобулярных узелков [39].

Также предполагается, что онкомаркер СА 15-3 может быть использован для оценки прогноза и ответа на лечение у пациентов с ГП. Показано, что увеличение концентрации СА 15-3 в сыворотке крови является предиктором снижения показателей функции легких у пациентов с ГП, а снижение его концентрации ассоциируется с лучшей выживаемостью [40].

Хитиназоподобный белок YKL-40, секретируемый макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками, также рассматривается как один из биомаркеров фибротических заболеваний легких [41, 42]. X. Long et al. при исследовании уровня YKL-40 в сыворотке крови и БАЛЖ у пациентов с ГП обнаружена корреляция между повышенной концентрацией YKL-40 в сыворотке крови и исходными показателями DL_{CO} и предложено использовать сывороточный YKL-40 в качестве прогностического биомаркера у больных ГП [43].

Биомаркеры бронхоальвеолярной лаважной жидкости

T. Takemura et al. показано, что лимфоцитарная инфильтрация при ГП встречается значительно чаще, чем при ИЛФ [44]. V. Tzilias et al. отмечено, что даже небольшой лимфоцитоз (> 20–25 %) в БАЛЖ должен бытьстораживающим фактором в отношении ГП и быть основанием для поиска этиологического фактора [45].

N. Adderley et al. установлено, что лимфоцитоз БАЛЖ при ГП и ИЛФ составил 42,8 и 23,1 % соответственно, а специфичность и чувствительность лимфоцитоза в БАЛЖ > 20 % – 68,1 и 64,8 % соответственно [46]. Повышенное число клеток и лимфоцитоз в БАЛЖ сохраняются и у пациентов с фГП [47]. Лимфоцитоз БАЛЖ > 30 % выявлен *M. Sobiecka et al.* у 60 % пациентов с фГП и ни у одного – из пациентов с ИЛФ. Установлено, что вероятность диагноза ГП существенно увеличивается у пациентов более молодого возраста и при наличии таких факторов, как отсутствие курения в анамнезе, выявленная экспозиция провоцирующим антигеном, более низкий уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, более высокие показатели общего числа клеток и лимфоцитоза в БАЛЖ. Также были выбраны оптимальные значения отсечения для дифференциальной диагностики фГП от ИЛФ: 15×10^6 – для общего числа клеток и 21 % – для лимфоцитоза БАЛЖ (чувствительность – 80 и 75 %; специфичность – 59 и 93 % соответственно) [47]. По результатам онлайн-опроса методом Дельфи с участием экспертов ($n = 45$) по ИЗЛ из 14 стран, подавляющим большинством уровень лимфоцитоза в БАЛЖ > 40 % оценен как «важный» для диагностики хронического ГП, уровень 30–39 % отнесен к «серой» зоне (не соответствует консенсусу), а 20–29 % – как не заслуживающий внимания [48].

M. Heron et al. обнаружена более высокая экспрессия ранних (CD69) и поздних (VLA-1, HLA-DR) маркеров активации и более низкая экспрессия стимулирующей молекулы CD28 на лимфоцитах БАЛЖ у больных ГП, что свидетельствует о пролонгированной активации лимфоцитов, связанной с постоянным локальным воздействием антигенов при этом заболевании [49].

Естественные Т-киллеры (*Natural Killer T-cells* – НКТ) могут быстро высвобождать цитокины, модулируя Th1/Th2-баланс и подавляя иммунный ответ. *A. Tøndell et al.* установлено более высокое процентное содержание НКТ-клеток в БАЛЖ у больных хроническим ГП по сравнению с таковым у больных саркоидозом и здоровых лиц, что свидетельствует о причастности НКТ-клеток к процессу иммунизации [50]. *O. Sokhatska et al.* предлагается использовать НКТ для дифференциальной диагностики хронического ГП и ИЛФ [51].

M. Girard et al. оценен уровень супрессивных функций Т-регуляторных (Трег) клеток при хроническом ГП. Дефектная функция Трег-клеток, возможно, вызванная повышенной продукцией ИЛ-17, является следствием неадекватных иммунных реакций, возникающих при хроническом ГП [52].

N. Lanzarone et al. показана прямая корреляция между лимфоцитозом БАЛЖ и концентрацией KL-6 в БАЛЖ при хроническом ГП. Предполагается, что KL-6 в БАЛЖ отражает альвеолярное повреждение на фоне CD8-зависимого воспаления и может служить биомаркером активности заболевания. Концентрация KL-6 в БАЛЖ коррелировала с распространенностью «матового стекла» и центрилобулярных очагов при ГП [39].

Генетические предикторы

В развитии ГП принимают участие многочисленные гены, включая гены защиты хозяина (*MUC5B*, *ATP11A*), клеточно-клеточной адгезии (*DSP*), поддержания длины теломер (*TERC*) и других функций (*FAM13A*, *IVD*). Среди них важно выделить гены, ассоциированные с развитием фГП, – *MUC5B*, *DSP*, *IVD* и *TERC* [53].

B. Ley et al. по результатам исследования 2 распространенных однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИЛФ (*MUC5B* rs35705950 и *TOLLIP* rs5743890), и длины теломер в лейкоцитах периферической крови, а также оценки их связи с риском развития хронического ГП, выживаемостью, клиническими, рентгенологическими и гистологическими характеристиками, обнаружено, что у пациентов с ГП, как и при ИЛФ, частота минорных аллелей *MUC5B* была значительно выше, в отличие от неминорных аллелей *TOLLIP* [54]. Установлено, что короткая длина теломер ассоциируется с развитием ЛФ, наличием сот и тракционных бронхоэктазов, а также со снижением выживаемости в группе пациентов с ГП. Предполагается, что *MUC5B* rs35705950 и дисфункция теломер предрасполагают к развитию ремоделирования и ЛФ при ГП, что в свою очередь приводит к плохому исходу. Однако ассоциации между минорными аллелями *TOLLIP* rs5743890 и развитием фиброза, а также снижением выживаемости при ГП не обнаружено [55].

Теломераза – это фермент обратной транскриптазы, который добавляет повторы TTAGGG к концам хромосом в процессе репликации клеток. Укорочение длины теломер происходит вследствие мутаций в белковом компоненте теломеразы (теломеразная обратная транскриптаза, *telomerase reverse transcriptase* – TERT) и компоненте теломеразной РНК (*telomerase RNA component* – TERC) [56, 57]. Мутации в белковом компоненте фермента являются наиболее распространенными среди лиц с семейным ЛФ и встречаются у ≈15 % больных родственников [58]. У пациентов с семейной интерстициальной пневмонией обнаружены мутации в дискерине и TRF1-взаимодействующем белке-2 [59]. Продемонстрировано, что мутации в генах *RTEL1* и *PARN* также связаны с укорочением длины теломер и семейным ЛФ [60, 61]. Ген *RTEL1* кодирует белок, содержащий N-концевую геликазу, которая разматывает теломерные Т-петли в процессе репликации ДНК. *PARN* участвует в поли-(А)-специфическом созревании РНК TERC и поддержании длины теломер [62].

Укорочение длины теломер ассоциировалось с рентгенологическими и гистопатологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии [55]. В исследовании *S.A. Newton et al.* не выявлено статистически значимых различий в гистопатологической картине у пациентов с разными генетическими мутациями. Таким образом, мутация в 1 из 6 генов, связанных с укорочением теломер, является предиктором развития прогрессирующего ЛФ и снижения выживаемости [63].

B.Ley et al. установлено, что больные ГП с мутациями в генах, связанных с укорочением теломер, отличаются худшей выживаемостью и быстрым прогрессированием заболевания (особенно при наличии мутаций в генах *TERT*, *RTEL1* и *PARN*). Предполагается, что персистирующее воспаление при ГП является фактором риска ускорения жизненного цикла клеток альвеолярного эпителия, что способствует укорочению теломер в этих клетках, а у предрасположенных лиц приводит к элементам ремоделирования легких и фиброзу [54].

Данные о возможной роли человеческих лейкоцитарных антигенов (*human leukocyte antigens* – HLA) в предрасположенности к фибротическим заболеваниям легких противоречивы. *S.Freitas et al.* показано, что полиморфизмы HLA-A*02 и HLA-DRB1*14, как правило, связаны с повышенным риском развития фГП [64]. *A.Camarena et al.* выявлена связь между HLA-DRB1*1305 и DQB1*0301 и восприимчивостью к развитию ГП [65]. При ГП выявлена более высокая частота аллелей HLA-DR3, HLA-DQ3 и антигенов локусов HLA-A, HLA-B и HLA-C. Также у больных ГП выявлено увеличение частоты встречаемости следующих аллелей HLA-DRB1*04:07, DRB1*04:05, DRB1*11:01 и DRB1*13:01 [66, 67]. Частота аллеля HLA-DRB1*03:01 была значительно повышена в группе пациентов с ГП и повышенными сывороточными аутоантителами, кроме этого, аллель HLA-DRB1*03:01 ассоциировался с увеличением риска летального исхода при ГП (отношение шансов – 5,9; 95%-ный доверительный интервал – 1,05–33,05; $p = 0,043$) [67].

Однонуклеотидные полиморфизмы (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) – это явление вариации последовательности ДНК, связанное с изменением одного нуклеотида. В связи с развитием ЛФ у некоторых больных ГП исследуются однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с ИЛФ. Аллели генетических маркеров SP, SNPs и гаплотипы сами по себе и / или через их взаимодействие могут способствовать развитию ГП. SFTRP1 rs1136451 ассоциирован с повышенным риском, тогда как SFTRP1 rs1136450 и SFTRPB rs1130866 – с пониженным риском ГП [53].

Гены низкомолекулярных протеосом (*proteasome subunit beta* – PSMB) кодируют субъединицы протеосомы, мультимерного ферментного комплекса, который расщепляет белки до пептидов для их презентации главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* – MHC) I класса. Повышенная частота генотипа PSMB8 KQ у больных ГП выявлена *A.Camarena et al.* [65].

Гены транспортеров, ассоциированных с процессингом антигенов (*transporter associated with antigen processing* – TAP), расположенные в области MHC II класса, играют важную роль в транспорте пептидов через мембрану эндоплазматического ретикула для сборки молекул MHC I класса. *A.Aquino-Galvez et al.* у больных ГП отмечено достоверное снижение частоты аллеля Pro-661 (CCA), генотипа Asp-637/Asp-637 и гаплотип [Val-333 (GTC), Val-458 (GTG), Gly-637

(GGC), Pro-661 (CCA)]. Результаты работы свидетельствуют о связи полиморфизмов гена *TAP1* с риском развития ГП и подчеркивают роль MHC в развитии этого заболевания [68].

Частота генотипа TNF- α G/G, ассоциированного с низкой продукцией TNF- α , была достоверно выше у пациентов с нфГП по сравнению с лицами с фГП и контрольной группы. Кроме того, у этих пациентов достоверно чаще встречался аллель G, в то время как у больных фГП преобладал аллель A [64].

Заключение

Таким образом, на текущий момент очевидны перспективы и практическая направленность научных исследований, посвященных поиску оптимальных биомаркеров для своевременной диагностики и оценки прогноза при различных ИЗЛ и ГП в частности. Ряд биомаркеров, такие как лимфоцитоз БАЛЖ и IgG-антитела, уже вошли в клиническую практику, однако для включения других тестов в рутинное обследование пациентов с ГП требуется продолжение исследовательской работы.

Литература / References

- Barnes H., Troy L., Lee C.T. et al. Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergy*. 2022; 77 (2): 442–453. DOI: 10.1111/all.15017.
- Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
- Morell F., Villar A., Ojanguren I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed)*. 2021; 57 (2): 87–93. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
- Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160 (2): e97–156. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.066.
- Salisbury M.L., Gu T., Murray S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest*. 2019; 155 (4): 699–711. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1076.
- Morell F., Villar A., Montero M.Á. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (9): 685–694. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70191-7.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Marinescu D.C., Raghu G., Remy-Jardin M. et al. Integration and application of clinical practice guidelines for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2022; 162 (3): 614–629. DOI: 10.1016/j.chest.2022.06.013.
- Xaubet A., Molina-Molina M., Acosta O. et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2017; 53 (5): 263–269. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.12.011.
- Dasgupta S., Bhattacharya A., Abhijit R.D. et al. Risk factors associated with mortality in hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2022; 16 (7): 801–811. DOI: 10.1080/17476348.2022.2100352.

12. Wang P., Jones K.D., Urisman A. et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017; 152 (3): 502–509. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.011.
13. Gimenez A., Storrer K., Kuranishi L. et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018; 73 (4): 391–392. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210035.
14. Ojanguren I., Morell F., Ramón M.A. et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2019; 74 (5): 944–952. DOI: 10.1111/all.13692.
15. Raulf M., Joest M., Sander I. et al. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo J. Int*. 2019; 28 (6): 192–203. DOI: 10.1007/s40629-019-0099-x.
16. Shirai T., Tanino Y., Nikaido T. et al. Utility of budgerigar/pigeon/parrot-specific IgG antibody with ImmunoCAP® in bird-related hypersensitivity pneumonitis caused by other bird species and duvet. *Respir. Investig.* 2023; 61 (4): 520–526. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.05.001.
17. Maurer M., von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36 (10): 1882–1886. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.10.019.
18. Agostini C., Siviero M., Semenzato G. Immune effector cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1997; 3 (5): 348–355. DOI: 10.1097/00063198-199709000-00006.
19. Barrera L., Mendoza F., Zuñiga J. et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 44–55. DOI: 10.1164/rccm.200701-0930C.
20. Sekiya T., Miyamasu M., Imanishi M. et al. Inducible expression of a Th2-type CC chemokine thymus- and activation-regulated chemokine by human bronchial epithelial cells. *J. Immunol.* 2000; 165 (4): 2205–2213. DOI: 10.4049/jimmunol.165.4.2205.
21. Belperio J.A., Dy M., Murray L. et al. The role of the Th2 CC chemokine ligand CCL17 in pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 2004; 173 (7): 4692–4698. DOI: 10.4049/jimmunol.173.7.4692.
22. Shinoda H., Tasaka S., Fujishima S. et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2009; 78 (3): 285–292. DOI: 10.1159/000207617.
23. Miyazaki Y., Tsutsui T., Inase N. Treatment and monitoring of hypersensitivity pneumonitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12 (9): 953–962. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1182426.
24. Nukui Y., Yamana T., Masuo M. et al. Serum CXCL9 and CCL17 as biomarkers of declining pulmonary function in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220462. DOI: 10.1371/journal.pone.0220462.
25. Watanabe M., Horimasu Y., Iwamoto H. et al. C-C motif chemokine ligand 15 may be a useful biomarker for predicting the prognosis of patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2019; 98 (3): 212–220. DOI: 10.1159/000500576.
26. Nogueira R., Melo N., Novais E. et al. Hypersensitivity pneumonitis: antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*. 2019; 25 (2): 97–108. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003.
27. Pardo A., Barrios R., Gaxiola M. et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1698–1704. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9907065.
28. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008; 5 (4): e93. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050093.
29. Selman M., Pardo A., King T.E. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
30. Santiago-Ruiz L., Buendía-Roldán I., Pérez-Rubio G. et al. MMP2 polymorphism affects plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2 levels, and correlates with the decline in lung function in hypersensitivity pneumonitis positive to autoantibodies patients. *Biomolecules*. 2019; 9 (10): 574. DOI: 10.3390/biom9100574.
31. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin in inflammation and allergy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (23): 4293–4303. DOI: 10.1007/s00018-017-2648-0.
32. Takayama G., Arima K., Kanaji T. et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (1): 98–104. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
33. Okamoto T., Fujii M., Furusawa H. et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2015; 109 (12): 1576–1581. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.10.005.
34. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Investig.* 2012; 50 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.
35. Kinoshita F., Hamano H., Harada H. et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir. Med.* 2004; 98 (11): 1131–1137. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.04.003.
36. Ohnishi H., Yokoyama A., Kondo K. et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 378–381. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134.
37. He J., Zhang J., Ren X. Krebs von den lungen-6 as a clinical marker for hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1041098. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1041098.
38. Sánchez-Díez S., Muñoz X., Ojanguren I. et al. YKL-40 and KL-6 levels in serum and sputum of patients diagnosed with hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (9): 2414–2423. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.031.
39. Lanzarone N., Gentili F., Alonzi V. et al. Bronchoalveolar lavage and serum KL-6 concentrations in chronic hypersensitivity pneumonitis: correlations with radiological and immunological features. *Intern. Emerg. Med.* 2020; 15 (7): 1247–1254. DOI: 10.1007/s11739-020-02281-8.
40. Moll S.A., Wiertz I.A., Vorselaars A.D.M. et al. Change in serum biomarker CA 15-3 as an early predictor of response to treatment and survival in hypersensitivity pneumonitis. *Lung*. 2020; 198 (2): 385–393. DOI: 10.1007/s00408-020-00330-9.
41. Lee C.G., Da Silva C.A., Dela Cruz C.S. et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Ann. Rev. Physiol.* 2011; 73: 479–501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250.
42. Lee C.G., Dela Cruz C.S., Herzog E. et al. YKL-40, a chitinase-like protein at the intersection of inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (7): 692–694. DOI: 10.1164/rccm.201202-0203ED.
43. Long X., He X., Ohshimo S. et al. Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1501924. DOI: 10.1183/13993003.01924-2015.
44. Takemura T., Akashi T., Kamiya H. et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012; 61 (6): 1026–1035. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04322.x.
45. Tzilias V., Tzouveleki A., Bouros E. et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (5): 1901144. DOI: 10.1183/13993003.01144-2019.
46. Adderley N., Humphreys C.J., Barnes H. et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2000206. DOI: 10.1183/13993003.00206-2020.
47. Sobiecka M., Szturmowicz M., Lewandowska K.B. et al. Bronchoalveolar lavage cell count and lymphocytosis are the important discriminators between fibrotic hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (5): 935. DOI: 10.3390/diagnostics13050935.
48. Morisset J., Johannson K.A., Jones K.D. et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (8): 1036–1044. DOI: 10.1164/rccm.201710-1986OC.
49. Heron M., Claessen A.M., Grutters J.C. van den Bosch J.M. T-cell activation profiles in different granulomatous interstitial lung diseases – a role for CD8+CD28(null) cells? *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160 (2): 256–265. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04076.x.
50. Tøndell A., Rø A.D., Børset M. et al. Activated CD8+ T cells and natural killer T cells in bronchoalveolar lavage fluid in hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung*

- Dis. 2015; 31 (4): 316–324. Available at: https://www.researchgate.net/publication/270963855_Activated_CD8_T_cells_and_natural_killer_T_cells_in_bronchoalveolar_lavage_fluid_in_hypersensitivity_pneumonitis_and_sarcoidosis
51. Sokhatska O., Padrão E., Sousa-Pinto B. et al. NK and NKT cells in the diagnosis of diffuse lung diseases presenting with a lymphocytic alveolitis. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12890-019-0802-1.
 52. Girard M., Israël-Assayag E., Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 632–639. DOI: 10.1183/09031936.00055210.
 53. Furusawa H., Peljto A.L., Walts A.D. et al. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2022; 77 (5): 508–510. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2021-217693.
 54. Ley B., Torgerson D.G., Oldham J.M. et al. Rare protein-altering telomere-related gene variants in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1154–1163. DOI: 10.1164/rccm.201902-0360OC.
 55. Ley B., Newton C.A., Arnould I. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
 56. Tsakiri K.D., Cronkhitte J.T., Kuan P.J. et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (18): 7552–7557. DOI: 10.1073/pnas.0701009104.
 57. Armanios M.Y., Chen J.J.L., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (13): 1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa066157.
 58. Diaz de Leon A., Cronkhitte J.T., Katzenstein A.L.A. et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PLoS One.* 2010; 5 (5): e10680. DOI: 10.1371/journal.pone.0010680.
 59. Kropski J.A., Mitchell D.B., Markin C. et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest.* 2014; 146 (1): e1–7. DOI: 10.1378/chest.13-2224.
 60. Stuart B.D., Choi J., Zaidi S. et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47 (5): 512–517. DOI: 10.1038/ng.3278.
 61. Kannengiesser C., Borie R., Ménard C. et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 474–485. DOI: 10.1183/09031936.00040115.
 62. Moon D.H., Segal M., Boyraz B. et al. Poly(A)-specific ribonuclease (PARN) mediates 3'-end maturation of the telomerase RNA component. *Nat. Genet.* 2015; 47 (12): 1482–1488. DOI: 10.1038/ng.3423.
 63. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
 64. Freitas C., Lima B., Melo N. et al. Distinct TNF-alpha and HLA polymorphisms associate with fibrotic and non-fibrotic subtypes of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonology.* 2021; 29 (Suppl. 4): S63–69. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.08.013.
 65. Camarena A., Aquino-Galvez A., Falfán-Valencia R. et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 889–894. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.01.014.
 66. Falfán-Valencia R., Camarena A., Pineda C.L. et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir. Med.* 2014; 108 (1): 211–217. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.11.004.
 67. Buendía-Roldán I., Santiago-Ruiz L., Pérez-Rubio G. et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 1901380. DOI: 10.1183/13993003.01380-2019.
 68. Aquino-Galvez A., Camarena A., Montaña M. et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) I gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp. Mol. Pathol.* 2008; 84 (2): 173–177. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.01.002.

Поступила: 22.11.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: November 22, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Clinical Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Николенко Александра Михайловна — аналитик Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Alexandra M. Nikolenko, Analyst, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Суворова Ольга Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

Olga A. Suvorova, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9661-7213>)

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

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

Участие авторов

Трушенко Н.В. — разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

Николенко А.М. — подбор материалов для обзора, анализ материала, написание и редактирование текста

Суворова О.А. — подбор материалов для обзора, анализ материала, написание и редактирование текста

Авлеев С.Н. — разработка концепции статьи и ее подготовка, редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

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

Authors Contribution

Trushenko N.V. — development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication

Nikolenko A.M. — selection of studies for the article, analysis of the material, writing the text

Suvorova O.A. — selection of studies for the article, analysis of the material, writing the text

Avdeev S.N. — development of the concept of the article and preparation for the review, editing the text, approval of the final version for publication

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

О.В.Кондратенко , Е.Д.Джовмардова, А.В.Лямин

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

Резюме

Бактериальные осложнения респираторного тракта являются прогностически негативным фактором, при наличии которого снижаются показатели легочной функции, продолжительности и качества жизни пациентов с муковисцидозом (МВ). К настоящему времени недостаточно исследований, по результатам которых либо достоверно доказывается, либо отрицается положительная микробиологическая динамика на фоне таргетной терапии. **Целью** исследования явилась демонстрация результатов серии микробиологических наблюдений за группой пациентов с МВ, проживающих в Самарской области и получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с ноября-декабря 2021 г. Из 8 представленных клинических наблюдений у 7 пациентов на момент начала терапии отмечалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *Burkholderia cenocepacia* ST 208, у 2 — в сочетании с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, у 1 пациента регистрировалась хроническая инфекция *P. aeruginosa* в ассоциации с *Aspergillus fumigatus*. **Заключение.** Во всех случаях продемонстрировано расширение видового состава представителей, выделенных из респираторных образцов. В отношении большинства пациентов наметилась положительная микробиологическая динамика. Таким образом, биохимические и, как следствие, микрoэкологические изменения в легких, происходящие на фоне нормализации работы хлорного канала, раскрывают перспективу возможности эрадикации ключевых патогенов на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, бактерии.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 204 от 11.12.19) одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Перед началом исследования родители всех детей и дети в возрасте 15 лет подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

© Кондратенко О.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратенко О.В., Джовмардова Е.Д., Лямин А.В. Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 904–909. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221

Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Ol'ga V. Kondratenko , Ekaterina D. Dzhovmardova, Artem V. Lyamin

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

Abstract

Bacterial complications of the respiratory tract are negative prognostic factors leading to a decrease in pulmonary function, duration, and quality of life of patients with cystic fibrosis. To date, a sufficient number of studies have not been accumulated to reliably prove or reject microbiological improvement during targeted therapy. **The aim** of the study was to collect continuous microbiological data from patients with cystic fibrosis in the Samara region receiving treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor from November–December 2021. The article presents eight clinical observations. At the time of therapy initiation, seven patients had chronic respiratory tract infection associated with *Burkholderia cenocepacia* ST 208, combined with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in two of them. One patient had a chronic *P. aeruginosa* infection in association with *Aspergillus fumigatus*. **Conclusion.** An expansion of the species composition in the respiratory samples was demonstrated in all cases. The majority of patients showed microbiological improvement. Thus, biochemical and, as a result, microecological changes in the lungs against the normalization of chlorine channel function allow suggesting that key pathogens may be eradicated during the therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor.

Key words: cystic fibrosis, targeted therapy, bacteria.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The study Protocol (No.204) was approved by the Local Ethics Committee of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation on December 11, 2019. Parents of all children and children aged 15 years confirmed their participation by written informed voluntary consent before the start of the study.

© Kondratenko O.V. et al., 2024

For citation: Kondratenko O.V., Dzhovmardova E.D., Lyamin A.V. Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 904–909 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221

Открытие молекул, способных восстанавливать работу поврежденного белка, стало поворотной вехой в подходе к терапии муковисцидоза (МВ) [1]. Еще более важным и значимым явилась возможность получения препаратов таргетной терапии для детей Российской Федерации. Технологии, еще недавно бывшие недоступными для большинства пациентов с МВ, прежде всего ввиду их стоимости и особенностей логистической доступности, в последнее время стали реальностью также для пациентов из отдаленных регионов нашей страны [2].

При мониторинге пациентов с МВ, получающих препараты таргетной терапии в соответствии с используемыми протоколами, необходимость и кратность регулярного контроля за динамикой микрофлоры респираторных образцов не регламентируется. К настоящему времени не накоплен достаточный объем проведенных исследований, по результатам которых достоверно доказывается, либо отрицается положительная микробиологическая динамика на фоне прохождения таргетной терапии. Основу зарубежных публикаций составляют единичные факты наблюдения, которые не включают данные о мониторинге пациентов, инфицированных штаммами *Burkholderia cenocepacia* [3, 4]. Бактериальные осложнения респираторного тракта, ассоциированные с указанным возбудителем, по-прежнему являются прогностически негативным фактором, обуславливающим снижение легочной функции, продолжительность и качество жизни пациентов с МВ в Российской Федерации [5].

Целью исследования явилась демонстрация результатов серии микробиологических наблюдений за группой пациентов с МВ в Самарской области, получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 12 мес. (с ноября-декабря 2021 г.).

В указанную группу вошли пациенты с МВ ($n = 8$: 2 – мужского пола, 6 – женского). У 7 пациентов на момент начала терапии отмечалась хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208, у 2 из них – в сочетании с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*. У 1 пациента регистрировалась хроническая инфекция *P. aeruginosa* в ассоциации с *Aspergillus fumigatus*.

С момента начала терапии все пациенты получили возможность ежемесячного расширенного микробиологического обследования проб мокроты с последующим культивированием проб в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала

осуществлялся количественным методом [6]. Все выросшие колонии были идентифицированы с помощью MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 1, 2004 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *3849+10kbC->T/E92K*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 12 лет (с 2009 г.). По данным 5-летнего микробиологического анамнеза, до начала лечения в каждой исследованной пробе мокроты получен рост штамма *B. cenocepacia* в количестве от 10^4 (в 20 % проб) до 10^5 КОЕ / мл (в 80 % проб). Кроме этого, за указанный период отмечены однократные эпизоды выделения *P. aeruginosa* – 10^1 , *Stenotrophomonas maltophilia* – 10^5 , *Staphylococcus aureus* – 10^5 , *Comamonas kerstersii* – 10^2 ; двукратно – *Chryseobacterium hamamense* – 10^4 КОЕ / мл. Во всех пробах, кроме одной, за 5-летний период выявлен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробах составило 3,0.

На момент начала терапии (0-й посев) из пробы мокроты выделена культура *B. cenocepacia* 10^4 КОЕ / мл в ассоциации с представителями нормальной орофарингеальной флоры. Через 1 мес. от начала терапии отмечено снижение микробной нагрузки в пробе до 10^2 КОЕ / мл *B. cenocepacia*, а в пробах, полученных через 2 и 3 мес. проводимой терапии, роста *B. cenocepacia* не получено. Через 4 мес. приема препарата снова получен рост возбудителя в пробе мокроты в количестве 10^2 КОЕ / мл (май 2022 г.); в пробе, взятой на 7-м месяце терапии (август 2022 г.), также получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^1 КОЕ / мл, после этого во всех последующих посевах в оставшихся 7 пробах, полученных в период с 5-го по 12-й месяц терапии, роста возбудителя не получено. Среднее количество видов микроорганизмов в пробе в течение 1-го года терапии составило 5,3.

Таким образом, на фоне проводимой таргетной терапии у пациента сформировалась четкая тенденция к снижению частоты эпизодов и количества выделения штаммов *B. cenocepacia*. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия выделяемой в пробе микрофлоры, что связано с увеличением видового спектра нормальной орофарингеальной флоры.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 2, 2005 года рождения, юноша. Результат генетической диагностики: *F508del/N1303K*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia*

ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^3 КОЕ / мл – 20 %, 10^4 КОЕ / мл – 20 %, 10^5 КОЕ / мл – 40 %, 10^6 КОЕ / мл – 20 % проб. Кроме этого, во всех пробах получен рост метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, а также представителей нормальной орофарингеальной микрофлоры. Среднее количество видов бактерий, выделенных в пробе до начала терапии, составило 3,2.

На момент старта терапии из пробы мокроты пациента выделена культура *B. cenocepacia* в количестве 10^5 КОЕ / мл, в последующие 3 мес. терапии количество возбудителя в пробах мокроты оставалось неизменным, с 4-го месяца наметилась тенденция к снижению количества выросших колоний в пробах до 10^2 КОЕ / мл (с 7-го до 12-го месяца наблюдения). Среднее количество микроорганизмов, выделенных в пробах на фоне терапии, составило 4,6.

Таким образом, на фоне проводимой терапии у пациента отмечена тенденция к снижению количества возбудителя в исследуемых пробах и расширение видового разнообразия орофарингеальной микрофлоры.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 3, 2006 года рождения, юноша. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*. В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве от 10^4 КОЕ / мл (33 % проб) до 10^5 КОЕ / мл (67 % проб). Во всех пробах получен рост *P. aeruginosa* в количестве от 10^2 до 10^5 КОЕ / мл, интермиттирующие высевы метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, однократный высев *Klebsiella pneumoniae*. Рост представителей нормальной орофарингеальной микрофлоры получен в 50 % исследуемых проб. Среднее количество видов бактерий, выделенных в пробе до начала терапии – 3,5.

На момент начала терапии в пробе мокроты выявлен рост культуры *B. cenocepacia* (10^5 КОЕ / мл), *P. aeruginosa* (10^4 КОЕ / мл). Через 1 мес. от начала терапии и в течение описываемого периода наблюдений отмечено снижение количества *B. cenocepacia* в пробе от 10^3 (в 11 пробах) до 10^4 КОЕ / мл (однократно в пробе, полученной на 3-м месяце приема препарата). Рост культуры *P. aeruginosa* выявлен через 1, 2 и 3 мес. лечения в количестве 10^3 , 10^2 и 10^1 соответственно, а также на 11-м месяце наблюдения в количестве 10^2 КОЕ / мл. По данным всех остальных проб, включая полученную на 12-м месяце лечения, не показано роста указанного возбудителя. Среднее количество бактерий в пробах на фоне терапии составило 6,8.

Таким образом, на фоне терапии у пациента отмечена тенденция к снижению количества *B. cenocepacia* в пробах по сравнению с исходными показателями, в отношении *P. aeruginosa* сформирована тенденция к снижению количества и кратности высевов, что свидетельствует о переходе к интермиттирующему течению инфекции. Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия микрофлоры респираторных образцов.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент 4, 2008 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). За 5-летний период, предшествующий началу терапии, во всех пробах мокроты получен рост культуры *B. cenocepacia* в количестве 10^4 (55,6 % проб), 10^5 (33,3 %) и 10^6 (11,1 % проб) КОЕ / мл. Кроме этого, отмечались интермиттирующие высевы метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, однократные эпизоды выделения штаммов *Aeromonas veronii*, *Streptococcus pneumoniae*. В 78 % проб также получен рост представителей нормальной орофарингеальной флоры. Среднее количество штаммов, выделенных в пробе до начала терапии, – 3,2.

На момент начала приема препарата в пробе мокроты получен рост штамма *B. cenocepacia* 10^5 КОЕ / мл. На фоне терапии отмечено снижение количества возбудителя до 10^4 КОЕ / мл в 6 пробах мокроты – на 3, 4, 5, 6, 8 и 10-м месяцах приема препарата, до 10^3 КОЕ / мл в 5 пробах – на 1, 2, 7, 9 и 11-м месяцах. Через 12 мес. терапии концентрация *B. cenocepacia* в мокроте снизилась до 10^2 КОЕ / мл. Среднее количество бактерий в респираторном образце за описываемый период составило 6,0.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечается формирование тенденции к снижению концентрации *B. cenocepacia* в мокроте, а также статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия микрофлоры в пробах.

Клиническое наблюдение № 5

Пациент 5, 2006 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/CFTR dele2,3*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *B. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии – 8 лет (с 2013 г.). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa*. В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *B. cenocepacia* в количестве 10^4 КОЕ / мл в 50,0 % проб, 10^5 КОЕ / мл – в 33,3 % проб и 10^6 КОЕ / мл – в 16,7 % проб. В 83 % случаев получен рост штамма *P. aeruginosa*. Отмечены однократные эпизоды выделения штаммов энтеробактерий (*Leclercia adecarboxylata*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*), неферментирующих бактерий (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas montelli*, *Acinetobacter johnsonii*). Более чем в 80 % случаев отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 3,2.

В посеве пробы мокроты, взятой до начала терапии, получен рост штаммов *B. cenocepacia* в количестве 10^3 КОЕ / мл. На фоне проводимого лечения отмечен рост штамма в аналогичном титре на 1-м и 7-м месяцах терапии в количестве 10^2 КОЕ / мл на 4-м месяце терапии, рост единичной колонии (10^1 КОЕ / мл) выявлен на 10-м месяце приема препарата. Во всех остальных посевах, взятых от пациента в течение 1 года наблюдений, роста *B. cenocepacia* не выявлено. Рост штамма *P. aeruginosa* отмечен только в пробах, взятых на 1, 2 и 4-м месяцах наблюдения в количестве 10^2 , 10^3 и 10^1 КОЕ / мл соответственно. Среднее количество бактерий в пробе на фоне терапии составило 6,1.

Таким образом, на фоне проводимого лечения у пациента отмечена тенденция к снижению частоты эпизодов и количества выделения штаммов *V. cenocepacia* и *P. aeruginosa*. Обращает на себя внимание статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение видового разнообразия выделяемой в пробе микрофлоры, что связано с расширением видового состава нормальной орофарингеальной флоры.

Клиническое наблюдение № 6

Пациент 6, 2004 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (вторая мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *V. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии — 8 лет (с 2013 г.). В течение 5 лет, предшествующих началу терапии, во всех исследованных пробах мокроты получен рост *V. cenocepacia* преимущественно в количестве 10^5 КОЕ / мл (83,3 % проб), 10^4 и 10^6 КОЕ / мл — по 8,4 % проб соответственно. Отмечены однократные эпизоды выделения метициллинчувствительного штамма *S. aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Более чем в 80 % случаев отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 2,3.

Ввиду достижения пациентом возраста 18 лет в период терапии динамика наблюдений ограничена полугодовым периодом. За указанный временной промежуток концентрация *V. cenocepacia* в пробах мокроты снизилась с 10^5 КОЕ / мл на момент начала терапии до 10^3 КОЕ / мл — на момент совершеннолетия пациента, среднее количество бактерий в пробе увеличилось до 6,5. Во 2-м полугодии на фоне отмены терапии отмечен возврат к исходным микробиологическим параметрам — концентрация возбудителя в пробах мокроты возросла до 10^5 КОЕ / мл, отмечено снижение индекса видового разнообразия до 2,5.

Клиническое наблюдение № 7

Пациент 7, 2007 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/2184insA*. Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *V. cenocepacia* ST 208. Стаж инфицирования на момент старта терапии — 8 лет (с 2013 г.). Во всех посевах мокроты за 5-летний период, предшествующий терапии, получен рост культуры *V. cenocepacia*, преимущественно в количестве 10^5 КОЕ / мл (69,2 % проб), реже — 10^3 , 10^4 и 10^6 КОЕ / мл (в 7,7; 15,4 и 7,7 % случаев соответственно). Роста других клинически значимых бактериальных патогенов за указанный период не выявлено. В 69,2 % посевов отмечен рост представителей нормальной микрофлоры полости рта. Среднее количество видов бактерий в пробе до начала терапии составило 2,4.

На момент начала терапии в пробе мокроты получен рост культуры *V. cenocepacia* 10^5 КОЕ / мл. В течение 1 года наблюдений за динамикой микробиологических изменений получен рост указанного штамма в пробах, взятых на 4-м и 6-м месяцах терапии в количестве 10^1 КОЕ / мл. Роста *V. cenocepacia* в остальных пробах не показано. Среднее количество бактерий в пробе на фоне приема препарата составило 5,6.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечена тенденция к снижению кратности высевов и количества возбудителя в пробе, а также статисти-

чески значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия бактерий в респираторном образце.

Клиническое наблюдение № 8

Пациент 8, 2007 года рождения, девушка. Результат генетической диагностики: *F508del/* (2-я мутация не определена, проба в работе). Хроническая инфекция респираторного тракта, ассоциированная с *P. aeruginosa* и *A. fumigatus*. Установлен диагноз аллергический бронхолегочный аспергиллез. В 5-летний период, предшествующий началу терапии, рост *P. aeruginosa* получен в 9 (47,4 %) посевах из 19 выполненных в количестве от 10^3 до 10^5 КОЕ / мл, рост *A. fumigatus* — в 8 (42,2 %). При этом в 2017 и 2018 гг. на фоне терапии не выявлено роста *P. aeruginosa* ни в одном из посевов в течение 1 года. В каждом году с 2017-го по 2021-й хотя бы в 1 посевах получен рост *A. fumigatus*. В 90 % случаев отмечен рост представителей нормальной орофарингеальной флоры. Среднее количество видов микроорганизмов в пробе составило 2,5.

На момент начала терапии в пробе мокроты получен рост культуры *P. aeruginosa* в количестве 10^4 КОЕ / мл. В течение 1 года приема препарата рост указанного возбудителя выявлен в 5 пробах из 12 — на 1, 3, 4, 6 и 10-м месяцах наблюдения. При этом на 1-м месяце отмечено снижение количества бактерий в пробе до 10^1 КОЕ / мл, с последующим увеличением к 3-му месяцу до 10^4 КОЕ / мл, снижением к 4-му и 6-му месяцам до 10^2 и 10^1 КОЕ / мл соответственно и ростом на 10-м месяце до 10^3 КОЕ / мл. Во всех оставшихся пробах не выявлен рост *P. aeruginosa*. На фоне терапии однократно в пробе, полученной через 1 мес. от начала приема препарата, выявлен рост грибов *A. fumigatus*. Среднее количество видов бактерий в пробе в период описываемых наблюдений составило 5,1.

Таким образом, на фоне лечения у пациента выявлено снижение количества *P. aeruginosa* в пробах, отмечено также статистически значимое ($p < 0,05$) расширение видового разнообразия респираторных образцов.

Сводная картина динамики микробиологических показателей наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Обсуждение

Широкое терапевтическое применение препаратов таргетной терапии МВ привлекает внимание исследователей в отношении не только оценки динамики клинических показателей у наблюдаемых пациентов, но и изменений биологического разнообразия и степени микробной нагрузки респираторных образцов. К настоящему времени происходит накопление данных по этому вопросу, однако становятся очевидными преимущества терапии тройным препаратом по сравнению с монотерапией ивакафтором. Так, к примеру, в исследовании *J. Kirk Harris et al.* показано отсутствие положительной микробиологической динамики у пациентов с МВ, колонизированных *P. aeruginosa*, а также отсутствие расширения индекса видового разнообразия на фоне терапии ивакафтором [3]. Группой немецких исследователей убедительно показано увеличение видового разнообразия на фоне тройной терапии [4].

Таблица
Сводная динамика микробиологических показателей пациентов с муковисцидозом, получающих терапию комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с учетом анамнестических данных

Table
Summary microbiological parameters of patients with cystic fibrosis receiving therapy with the fixed combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor + ivacaftor, together with their historical data

Пациент	Микроорганизм	Исходные микробиологические показатели за 5-летний период предшествующий терапии, КОЕ / мл												
		2017 г.			2018 г.			2019 г.			2020 г.		2021 г.	
1	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁵	–	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	–	10 ⁵	–
2	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁴	–	–	10 ⁵	–	–	10 ⁵	–	–	–	–	10 ³	–
3	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ⁵	–	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	–	–	10 ⁵	–	10 ⁵	10 ⁵
	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	РН	–	10 ³	10 ³	10 ³	10 ⁵	–	–	10 ²	–	10 ³	10 ⁴
4	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁴	10 ⁴	–	10 ⁴	10 ⁴	–	10 ⁵	10 ⁵	–	10 ⁶	–	10 ⁴	10 ⁵
5	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁶	10 ⁵	–	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ²	–	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴
	<i>P. aeruginosa</i>	РН	10 ⁴	–	РН	10 ³	10 ³	10 ⁴	10 ²	–	10 ³	РН	10 ³	10 ³
6	<i>B. ceposepacia</i>	НД	–	–	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁶
7	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁴	–	–	10 ³	10 ³	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵
8	<i>P. aeruginosa</i>	РН	РН	–	РН	РН	РН	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁵	10 ³
Пациент	Микроорганизм	Содержание в посевах мокроты в период получения терапии*, КОЕ / мл												
		0-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й
1	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁴	10 ²	РН	РН	10 ²	РН	РН	10 ¹	РН	РН	РН	РН	РН
2	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ²	10 ²	10 ²	10 ²	10 ²
3	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ³	10 ³	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³
	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	10 ³	10 ²	10 ¹	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН	10 ²
4	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ³	10 ³	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴	10 ³	10 ⁴	10 ³	10 ⁴	10 ³	10 ²
5	<i>B. ceposepacia</i>	10 ³	10 ³	РН	РН	10 ²	РН	РН	10 ³	РН	10 ¹	РН	РН	РН
	<i>P. aeruginosa</i>	РН	10 ²	10 ³	РН	10 ¹	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН	РН
6**	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	10 ³	РН	10 ³	10 ³	10 ³	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁵
7	<i>B. ceposepacia</i>	10 ⁵	РН	РН	РН	10 ¹	РН	10 ¹	РН	РН	РН	РН	РН	РН
8	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	10 ¹	РН	10 ⁴	10 ²	РН	10 ¹	РН	РН	РН	10 ³	РН	РН

Примечание: РН – роста микроорганизма в пробе не выявлено; * – порядковый номер месяца приема терапии; ** – пациент получал таргетную терапию в течение первых 6 мес.

Note: *, serial number of the month of therapy; **, the patient received targeted therapy during the first 6 months.

Следует отметить, что ни у одного пациента не выявлено отрицательной микробиологической динамики на фоне приема препарата. Во всех случаях продемонстрировано расширение видового состава представителей микрофлоры, выделенных из респираторных образцов. В отношении 6 пациентов этот показатель был статистически достоверным, что также соотносится с данными зарубежных исследований. В отношении большинства пациентов наметилась положительная микробиологическая динамика, в т. ч. у пациентов с хронической инфекцией, ассоциированной с *B. ceposepacia*. В то же время у Пациента 6 после отмены препарата, связанной с техническими организационными особенностями, отмечено ухудшение микробиологической картины с возвратом к исходным показателям.

Заключение

Безусловно, описываемый период наблюдений и полученные на данном этапе результаты не позволяют ставить вопрос о возможности эрадикации ключевых

патогенов на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Однако биохимические и, как следствие, микроэкологические изменения в легких, происходящие на фоне нормализации работы хлорного канала, раскрывают эту перспективу как вероятную для пациентов данной группы в дальнейшем [4].

Литература

1. Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
2. Косарева А.Р., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Опыт применения лумакафтора / ивакафтора у детей с муковисцидозом в Астраханской области. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12.
3. Harris J.K., Wagner B.D., Zemanick E.T. et al. Changes in airway microbiome and inflammation with Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (2): 212–220. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201907-493OC.
4. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway

microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.

5. Красовский С.А., Афанасьева М.В., Амелина Е.Л. и др. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *V. cepacia* complex как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94.
6. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. и др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Тверь: Триада; 2019.

Поступила: 12.01.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Rafeeq M.M., Murad H.A.S. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.
2. Kosareva A.R., Bashkina O.A., Sergienko D.F. [Experience of using lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis in the Astrakhan region]. *Acta biomedica scientifica.* 2022; 7 (4): 101–108. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.4.12 (in Russian).
3. Harris J.K., Wagner B.D., Zemanick E.T. et al. Changes in airway microbiome and inflammation with Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (2): 212–220. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201907-493OC.
4. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.
5. Krasovskiy S.A., Afanasjeva M.V., Amelina E.L. et al. [Respiratory tract infection by micro-organisms *V. cepacia* complex as unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2019; (2): 89–94. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-89-94 (in Russian).
6. Polikarpova S.V. [Guidelines for microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Tver: Triada; 2019 (in Russian).

Received: January 12, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кондратенко Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Ol'ga V. Kondratenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Джовмардова Екатерина Дмитриевна — аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 730-02-15; e-mail: katemed96@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9995-1006>)

Ekaterina D. Dzhovmardova, Postgraduate student, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 730-02-15; e-mail: katemed96@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9995-1006>)

Лямин Артем Викторович — д. м. н., доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 696-88-29; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Artem V. Lyamin, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; тел.: (927) 696-88-29; e-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>)

Участие авторов

Кондратенко О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, редактирование текста

Джовмардова Е.Д. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста

Лямин А.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование текста

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

Authors Contribution

Kondratenko O.V. — concept and design of the study, collection, analysis, and interpretation of the data, writing the text, text editing

Dzhovmardova E.D. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the data, writing the text

Lyamin A.V. — research concept and design, writing the text, text editing

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Анти-IL5R- и анти-IL4R α -стратегия у пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой: клинические наблюдения

В.В.Наумова¹ ✉, К.А.Зыков^{2,3}, Е.К.Бельтюков¹, Н.А.Эсаулова⁴, Г.А.Быкова¹, Т.С.Лепешкова¹, А.А.Штанова⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации: 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, 3

Резюме

При узконаправленном действии иммунобиологических препаратов необходимо понимание патогенетических механизмов тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) у конкретного пациента. **Целью** работы явилась демонстрация важности определения у пациентов эндотипа и фенотипа ТБА для выбора таргетного препарата на примере случаев неэффективности анти-IL5R-терапии у пациентов с аллергической ТБА (АТБА). Приводится клиническое наблюдение за пациентками ($n = 2$) с АТБА с дебютом в детском возрасте, у которых перед началом таргетной терапии выявлены причинно-значимые аллергены и высокая эозинофилия. Назначение анти-IL5 препарата бенрализумаб в таких случаях разрешено Руководством по биологической терапии (*The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*, 2020), однако терапия оказалась неэффективной. Пациентки были переведены на анти-IL4R-препарат дупилумаб, опосредованно блокирующий продукцию IgE, при этом отмечен положительный эффект. **Заключение.** На примере наблюдений за пациентками с АТБА показана необходимость определения эндотипа и фенотипа ТБА для решения вопроса о выборе таргетного препарата. Показана неэффективность анти-IL5R-препарата у пациентов с АТБА, несмотря на выраженную исходную эозинофилию крови. При эозинофилии, опосредованной Th2 при АТБА, предпочтение стоит отдавать анти-IgE- или анти-IL4R-препаратам.

Ключевые слова: тяжелая аллергическая бронхиальная астма, фенотипирование бронхиальной астмы, бенрализумаб, дупилумаб, выбор таргетного препарата.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В статье использованы данные пациентов в соответствии с подписанными ими информированными добровольными согласиями.

© Наумова В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Наумова В.В., Зыков К.А., Бельтюков Е.К., Эсаулова Н.А., Быкова Г.А., Лепешкова Т.С., Штанова А.А. Анти-IL5R- и анти-IL4R α -стратегия у пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 910–919. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-910-919

Anti-IL5R and anti-IL4R α strategy in patients with severe allergic asthma: clinical observations

Veronika V. Naumova¹ ✉, Kirill A. Zykov^{2,3}, Evgeny K. Beltyukov¹, Natalia A. Esaulova⁴, Galina A. Bykova¹, Tatiana S. Lepeshkova¹, Aleksandra A. Shtanova⁵

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

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

- ⁴ Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Institution "Federal Bureau of Medical and Social Expertise", Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation: ul. Ivana Susanina 3, Moscow, 3127486, Russia

Abstract

With the narrow action of immunobiological drugs, it is necessary to understand the pathogenetic mechanisms of severe asthma (SA) in a particular patient. **The aim** of the work was to demonstrate the importance of determining the endotype and phenotype of SA to select a targeted drug using the example of cases of anti-IL5R treatment failure in patients with allergic SA (ASA). Patients ($n = 2$) with ASA onset in childhood, identified causative allergens, and high eosinophilia before the start of targeted therapy are presented. The use of the anti-IL5 drug benralizumab in such cases is permitted by the Guidelines for Biological Therapy (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI, 2020), but the therapy was ineffective. The patients were switched to the anti-IL4R drug dupilumab, which indirectly blocks IgE production, with a positive outcome. **Conclusion.** The considered cases of ASA demonstrate the necessity of determining the endotype and phenotype of SA to select the targeted drug. The inefficiency of the anti-IL5R drug in patients with ASA is shown, despite the pronounced initial blood eosinophilia. In case of Th2-mediated eosinophilia in ASA, preference should be given to anti-IgE or anti-IL4R drugs.

Key words: severe allergic asthma, phenotyping of asthma, benralizumab, dupilumab, choice of a targeted drug.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical review. The patients' data were used according to their signed voluntary informed consents.

© Naumova V.V. et al., 2024

For citation: Naumova V.V., Zykov K.A., Beltyukov E.K., Esaulova N.A., Bykova G.A., Lepeshkova T.S., Shtanova A.A. Anti-IL5R and anti-IL4R α strategy in patients with severe allergic asthma: clinical observations. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 910–919 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-910-919

Таргетная терапия становится все более важной в лечении больных бронхиальной астмой (БА), особенно в тяжелых случаях, которые не поддаются лечению традиционными методами [1, 2]. Наиболее изучен Т2-эндотип, проявляющийся Th2-аллергическим или ILC2-эозинофильным воспалением. Именно в рамках Т2-эндотипа работают зарегистрированные иммунобиологические препараты против иммуноглобулина (Ig) класса E, интерлейкина (IL)-5, IL-4 и -13 [2, 3].

Эффективность терапии зависит от точности попадания в ключевую мишень патогенеза. Для этого необходимо фенотипирование заболевания у пациента. По результатам исследования гетерогенности больных БА, в т. ч. с помощью кластерных анализов [4–9] и патогенетических механизмов, составляющих их основу, выделены следующие определяющие фенотип признаки (возраст дебюта, функция дыхания, атопия, эозинофилы) и сами фенотипы Т2 высокой БА:

- аллергическая БА с ранним началом;
- среднетяжелая / тяжелая аллергическая БА с ранним началом;
- неаллергическая эозинофильная БА с поздним началом;
- неаллергическая неэозинофильная БА с поздним началом [10].

В российских практических рекомендациях (2020) также выделены фенотипы Т2-БА (аллергический, неаллергический эозинофильный, сочетанный) и предложен выбор таргетных препаратов [11].

На основании данных литературы и собственном опыте ведения пациентов с тяжелой БА (ТБА), получающих иммунобиологическую терапию, выведены признаки, характерные для фенотипов Т2-БА, и алгоритм выбора таргетных препаратов [12].

Основными признаками **аллергического фенотипа ТБА (Th2-зависимый патогенез БА)** являются возраст дебюта БА моложе 18 лет и наличие аллергии. Допол-

нительными критериями аллергической ТБА (АТБА) могут быть наличие аллергического ринита (АР) и положительный результат аллерготеста *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 1,53$ PAU / L).

Неаллергический эозинофильный фенотип (ILC2-зависимый патогенез БА) рассматривается при дебюте БА не моложе 32 лет, отсутствии аллергии, количестве эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл (из рекомендаций Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma – GINA*) по определению Т2-воспаления). Наличие хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов могут дополнительно указывать на неаллергический эозинофильный компонент БА.

Смешанная ТБА (Th2- и ILC2-пути патогенеза БА) характеризуется дебютом БА в возрасте ≥ 18 и < 32 лет и комбинацией аллергии с эозинофилией ≥ 300 кл. / мкл. Дополнительную роль в определении смешанного фенотипа ТБА играют положительный результат аллерготеста *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 0,35$ PAU / L) и / или наличие АР (как признаки аллергического компонента), наличие ХПРС и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (как признак неаллергического эозинофильного компонента) [12].

Обращает на себя внимание, что при АТБА Руководством по биологической терапии (*The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*) и российскими экспертами рекомендуется анти-IL5R-препарат бенрализумаб [11, 13], однако авторами данной работы при АТБА рекомендуется омализумаб или дупилумаб. В случае неаллергической эозинофильной БА можно рассмотреть назначение антагонистов IL5 / IL5R или IL4R. У пациентов со смешанной БА, где выявлены Th2- и ILC2-пути патогенеза, возможно

применение любого из 3 доступных классов моноклональных антител [12].

Целью работы явилась демонстрация важности оптимизации у пациентов эндотипа и фенотипа ТБА для выбора таргетного препарата на примере клинических наблюдений неэффективности анти-IL5R-терапии у пациентов с аллергической ТБА (АТБА).

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Р. 50 лет, работает учителем в школе.

На момент включения в регистр масса тела составляла 72 кг, рост – 157 см, индекс массы тела – 29,21 кг / м², оценка по тесту контроля над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) – 10 баллов.

В раннем детском возрасте отмечен тяжелый атопический дерматит (АтД), в дошкольном возрасте сформировался АР; в возрасте 10 лет появились кашель, свистящие хрипы, одышка. Наблюдалась у аллерголога, проводились кожные аллергопробы, выявлена сенсibilизация к бытовому (домашняя пыль), эпидермальным (кошка, собака, кролики), пищевым (рыба, молоко, яйцо) аллергенам. В подростковом возрасте получила аллерген-специфическую иммунотерапию бытовыми аллергенами, эффективность терапии неизвестна. Позже сформировалась толерантность к молоку. В настоящее время продолжает реагировать на домашнюю пыль, животных, сухой корм для рыб, цветение растений в мае-июне (ринорея, зуд глаз, чиханье, удушье), на рыбу, куриные яйца (ангиоотеки). При выезде летом в отпуск на юг отмечала исчезновение кашля, хрипов и одышки.

Диагноз БА установлен в 2004 г. в возрасте 32 лет; тогда же назначена базисная ингаляционная терапия, которую принимала регулярно. С 2020 г. отмечено ухудшение течения БА: на фоне терапии препаратами флутиказон / салметерол 250 / 25 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, монтелукаст 10 мг в сутки наблюдались снижение толерантности к физической нагрузке (одышка при подъеме на 2-й этаж), постоянные назальные симптомы, требовалось применение фенотерола / ипратропия 2–3 раза в неделю; с ноября 2020 г. в среднем 1 раз в неделю применялся дексаметазон 4 мг внутримышечно. В течение 1 года до начала таргетной терапии у пациентки зафиксировано обострение БА, при котором потребовалась госпитализация. Применяла мометазон 50 мкг по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в сутки, ежедневно – ксилонметазолин. При редких контактах с животными – антигистаминные препараты 2-го поколения. Наследственность по БА и аллергическим заболеваниям не отягощена. Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия (принимает амлодипин, индапамид).

Результаты дополнительных методов обследования:

Общий анализ крови (ОАК) от 19.07.21:

- лейкоциты – $9,5 \times 10^9$ / л;
- эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 125 г / л;
- тромбоциты – 320×10^9 / л;
- эозинофилы – 21 % (1 995 кл. / мкл);
- нейтрофилы – 48 %;
- лимфоциты – 26 %;
- моноциты – 5 %.

ОАК от 16.11.21:

- лейкоциты – $10,2 \times 10^9$ / л;
- эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$ / л;
- гемоглобин – 129 г / л;
- тромбоциты – 280×10^9 / л;

- эозинофилы – 12,2 % (1 240 кл. / мкл);
 - нейтрофилы – 55,4 %;
 - лимфоциты – 30 %;
 - моноциты – 2,4 %.
- Спирография от 16.11.21:
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 2,20 л (94 %) → 2,25 л (96 %);
 - показатель соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – 83 % → 80 %;
 - бронходилатационный тест – отрицательный.
- Флюорография органов грудной клетки (ОГК) от 18.03.21 и 17.01.22 – без патологии.

Кал на яйца гельминтов № 3 – не обнаружены; антитела к описторхам, лямблиям, токсокарам не обнаружены.

Компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа (ППН):

- гиперпластический процесс слизистой оболочки верхнечелюстных пазух;
- искривление перегородки носа.

Консультация оториноларинголога:

- хронический риносинусит;
- искривление перегородки носа.

Кожные (скарификационные) пробы от 23.07.21 проведены с бытовыми, эпидермальными и пищевыми аллергенами. Реакция на гистамин положительная, на тест-контроль – отрицательная. Резко положительная реакция выявлена на домашнюю пыль, пух-перо, библиотечную пыль, клеща домашней пыли. На шерсть кошки и собаки реакция сомнительная. На перхоть лошади, волос человека, треску, хек, белок, желток, молоко, мясо кур, апельсин – реакция отрицательная.

Общий IgE от 16.11.21 – 3 012 МЕ / мл.

Phadiatop ImmunoCAP от 14.01.22 – 80,6 PAU / L.

IgE к *Aspergillus fumigatus* от 14.01.22 – 0,44 KUa / L; от 18.05.22 – 0,01 KUa / L.

Комментарии по анамнезу заболевания, тактике лечения и результатам дополнительных методов обследования:

- пациентке не назначался длительно действующий антихолинэргический препарат (ДДАХП) дополнительно к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) / длительно действующим β_2 -агонистам (ДДБА) в связи с тем, что ДДАХП не расценивался как препарат, который существенно повлияет на ключевое звено патогенеза БА у данной пациентки – выраженное аллергическое воспаление, сопровождающееся высокой эозинофилией. Поэтому в связи с высокой эозинофилией в качестве дополнительного препарата назначен монтелукаст, блокирующий рецепторы к лейкотриенам, которые способны усиливать миграцию эозинофилов в дыхательные пути. При этом антилейкотриеновый эффект монтелукаста потенцируется ГКС (аддитивный эффект), которые пациентка получала в высоких дозах (флутиказон 1 000 мкг в сутки);
- у пациентки неоднократно в динамике выявлялась высокая эозинофилия крови. Такие причины эозинофилии, как паразитарные инвазии (кал на яйца гельминтов трижды, антитела к паразитам), аллергический бронхолегочный аспергиллез (антитела к аспергилам), ХПРС (КТ ППН, консультация оториноларинголога с риноскопией) были исключены. От проведения КТ ОГК пациентка категорически отказалась ввиду личной убежденности во вредном влиянии рентгеновского излучения на молочные железы;
- необходимо отметить, что поздняя фаза аллергического ответа у больных атопической БА при выраженной сенсibilизации (специфические IgE по аллелготесту

Phadiatop ImmunoCAP 80,6 PAU / L) может сопровождаться высокой эозинофилией;

- высокий уровень общего IgE также характерен для пациентов с АтД.

Пациентка включена в территориальный регистр больных ТБА для проведения иммунобиологической терапии с диагнозом БА аллергическая, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, V степени (J45.0). Персистирующий AP средней степени тяжести. ХПРС. Искривление носовой перегородки. Рецидивирующие ангиоотеки. АтД, ремиссия. Эпидермальная бытовая, пищевая сенсибилизация.

Аллергический фенотип БА определен по совокупности раннего дебюта БА (в возрасте 10 лет), наличию доказанной аллергии, сопутствующего AP и АтД в анамнезе. В связи с высоким уровнем общего IgE (3 012 МЕ / мл) назначение омализумаба, исходя из таблицы дозирования, не представлялось возможным. Пациентка отказывалась от анти-IL4R-терапии из-за сложности совмещения графиков терапии (2 раза в месяц) и работы; кроме этого, возникали ограничения для дупилумаба в связи с высокой (> 1 500 кл. / мкл) эозинофилией. В связи с высокой эозинофилией (1 995 кл. / мкл) и наличием в литературе данных об эффективности бенрализумаба у пациентов с аллергическим фенотипом [11, 13, 14] пациентке назначена анти-IL5R-терапия бенрализумабом 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем — 1 инъекция 1 раз в 8 нед. на V ступени терапии.

Больная получала бенрализумаб с января по октябрь 2022 г. Количество эозинофилов периферической крови снизилось до 8 кл. / мкл на 4-м месяце терапии и до нуля — к 10-му месяцу. Функция дыхания у пациентки всегда была в пределах референсных значений, а бронходилатационная проба — отрицательной. На фоне терапии ОФВ₁ все же увеличился до 115 % (2,71 л). Несмотря на улучшение лабораторно-функциональных показателей, пациентка продолжала предъявлять жалобы на одышку при физической нагрузке, потребность в фенотероле / ипратропии повысилась до 2–3 раз в неделю (оценка по тесту АСТ незначительно увеличилась, но оставалась на уровне неконтролируемой БА).

Объем ингаляционной терапии оставался прежним (высокие дозы иГКС + ДДБА). Пациентка пробовала отменить антилейкотриеновый препарат, но затем возобновила его прием в большей степени по причине назальных симптомов.

Положительные результаты: за 10 мес. терапии бенрализумабом системные ГКС (сГКС) не применялись, вызовов скорой медицинской помощи и госпитализации по поводу обострений БА не требовалось. На фоне стабильно тяжелого течения БА отмечено ухудшение состояния по назальной патологии: больная жаловалась на постоянную заложенность носа, снижение обоняния на фоне прежней терапии интраназальными ГКС в максимальной дозе, антилейкотриеновыми препаратами, деконгестантами ежедневно, антигистаминными препаратами по потребности, что подтверждено увеличением оценки (в баллах) по опроснику для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции (*Sino-Nasal Outcome Test* — SNOT-22) и Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (табл. 1). В связи с недостаточным ответом по ТБА и отсутствием ответа по назальной патологии принято решение об отмене бенрализумаба и переводе пациентки на терапию дупилумабом (больная была готова подстроить рабочий график под лечение). Омализумаб не рассматривался из-за вновь высокого уровня общего IgE. На старте таргетной терапии больная получила 6 инъекций бенрализумаба (январь, февраль, март, май, июль, сентябрь 2022 г.)

В ноябре 2022 г. пациентка получила 1-ю инъекцию дупилумаба. На 4-м месяце терапии отмечено улучшение состояния: уменьшение одышки и заложенности носа, что подтверждается динамикой оценки по АСТ, SNOT-22 и ВАШ, снижением потребности в быстродействующих бронхолитических препаратах и деконгестантах. С 3-го месяца анти-IL4R-терапии доза иГКС снижена до средней, интраназальных ГКС — с 400 до 200 мкг в сутки. Количество эозинофилов периферической крови увеличилось с 0 до 200–300 кл. / мкл, но этот уровень значительно ниже, чем до начала таргетной терапии в 2022 г. (табл. 2). Функция внешнего дыхания стабильная (> 100 % по ОФВ₁). Кроме того, уровень общего IgE снизился и держался стабильно < 1 000 МЕ / мл (что давало возможность переключения на омализумаб при необходимости).

К 12-му месяцу терапии у пациентки были отменены антилейкотриеновые препараты и интраназальные ГКС. За 18 мес. терапии дупилумабом, к сожалению, больная дважды прибегала к сГКС: через 3 мес. от начала терапии дупилумабом случился ангиоотек мягких тканей лица (причина неизвестна), на 14-м месяце зарегистрировано обострение БА на фоне контакта с животными (была на детском празднике с присутствием разнообразных животных — кошек, собак, кроликов, черепах). Несмотря на перенесенное обострение, состояние пациентки быстро вернулось к частичному контролю с потребностью в быстродействующих бронхолитических препаратах 2 раза в месяц и отменой интраназальных ГКС, антилейкотриеновых препаратов.

В базисную ингаляционную терапию на 18-м месяце терапии дупилумабом включены средние дозы иГКС + ДДБА, быстродействующие бронхолитические препараты и антигистаминные препараты 2-го поколения по потребности.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 35 лет, офисный работник.

На момент включения в регистр масса тела составляла 120 кг, рост — 162 см, индекс массы тела — 45,72 кг / м², оценка по АСТ — 10 баллов.

Дебют БА в возрасте 10 лет, лечение в подростковом возрасте получала только при редких обострениях, о базисной терапии не помнит. С 20 лет отмечает постепенное нарастание симптомов в виде кашля, свистящих хрипов в груди, приступов удушья до 2–3 раз в неделю, в т. ч. в ночное время, с частыми обострениями после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций / острых респираторных заболеваний.

С 2020 г. базисная терапия включала будесонид / формотерол 320 / 9 мкг 2 раза в сутки, монтелукаст 10 мг в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 5 мкг в сутки. В связи с отсутствием контроля над БА в базисной терапии проведена замена на тройную комбинацию беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки с февраля 2024 г.

Постоянная заложенность носа стала беспокоить в 2017 г., выявлены полипы носа. Проведена полипотомия, через 3 мес. отмечен рецидив. С 2017 г. принимает интраназальные ГКС, чаще мометазон 200–400 мкг в сутки. В декабре 2023 г. планировалось проведение повторной полипотомии, однако непосредственно перед оперативным вмешательством у пациентки развился приступ удушья, при котором потребовалось применение сГКС.

В течение 1 года перед назначением таргетной терапии отмечено неконтролируемое течение как БА, так и ХПРС,

Таблица 1
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки Р. на фоне терапии бенрализумабом
Table 1
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient R. during benralizumab therapy

Показатели	Исходно	4-й месяц	10-й месяц
	январь 2022 г.	апрель 2022 г.	октябрь 2022 г.
Общий IgE, МЕ / мл	3 012	1 100	2 180,9
Эозинофилы, кл. / мкл	1 995	8	0
ОФВ ₁ , л (%)	2,22 (94)	2,39 (102)	2,71 (115)
АСТ, баллы	10	16	15
AQLQ, баллы	4,16	4,75	4,97
SNOT-22, баллы	41	34	50
ВАШ, баллы	7	5	9
Доза иГКС + ДДБА, мкг в сутки	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	0	10
ДДАХП, мкг в сутки	0	0	0
сГКС	2 курса в год	0	0
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 раза в неделю	1–2 раза в неделю	2–3 раза в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+
Антигистаминные препараты	+	+	+
Обострения	1	0	0
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0
Госпитализация	1	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

при котором назначался курсовой прием сГКС 1 раз в 1,5–2 мес.

При тесном контакте с кошками пациентка отмечает кашель, чихание, зуд глаз, во время уборки квартиры – кашель. На продукты, лекарственные препараты, во время цветения реакцию отрицает. Дома есть кот, на которого отмечает явления риноконъюнктивита, если берет его на руки. Курила в течение 10 лет по 10 сигарет в день. Индекс курения – 5 пачко-лет.

Наследственность по БА и аллергическим заболеваниям отягощена: БА у бабушки, АР с пыльцевой сенсибилизацией – у родного брата.

Из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия (принимает амлодипин, лозартан, индапамид).

Консультация оториноларинголога от 06.02.24: ХПРС, обострение. Рекомендован дексаметазон № 4 (16, 12, 8, 4 мг) внутривенно.

Результаты дополнительных методов обследования:

ОАК от 05.12.23:

- лейкоциты – $10,1 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,98 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 153 г / л;
- тромбоциты – $428 \times 10^9 / л$;
- эозинофилы – 21,4 % (**2 161** кл. / мкл);
- нейтрофилы – 57,7 %;
- лимфоциты – 14,2 %;
- моноциты – 5,4 %.

ОАК от 01.04.24:

- лейкоциты – $9,43 \times 10^9 / л$;
- эритроциты – $4,95 \times 10^{12} / л$;
- гемоглобин – 146 г / л;
- тромбоциты – $473 \times 10^9 / л$;
- эозинофилы – 10,4 % (**981** кл. / мкл);
- нейтрофилы – 57,4 %;
- лимфоциты – 21,3 %;
- моноциты – 8,9 %.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (АНЦА) от 13.03.24:

- < 1 : 40.

Анализ кала на яйца гельминтов № 2 (январь 2024 г.) – не обнаружены.

Антитела к описторхам, эхинококку, токсакарам, трихинелле от 13.03.24 – не обнаружены.

Спирография от 14.03.24:

- ОФВ₁ – 1,98 (83,8 %) → 2,22 л (94 %);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ 83 % → 86 %;
- бронходилатационный тест – положительный (240 мл, 12,1 %).

Флюорография ОГК от 18.03.24 – без патологии.

По данным мультиспиральной КТ ППН от 13.03.24 – картина выраженного полипозного полисинусита.

Хоанальные и антрохоанальные полипы с обеих сторон.

По данным КТ ОГК от 13.08.24 патологических изменений легких и средостения не выявлено.

Таблица 2
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки Р. на фоне терапии дупилумабом

Table 2
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient R. during dupilumab therapy

Показатели	Исходно	4-й месяц	12-й месяц	18-й месяц
	ноябрь 2022 г.	февраль 2023 г.	ноябрь 2023 г.	май 2024 г.
Общий IgE, МЕ / мл	2180,9	936,6	–	571,3
Эозинофилы, кл. / мкл	0	360	360	292
ОФВ ₁ , л (%)	2,71 (115)	2,52 (107)	2,34 (100)	2,56 (109)
АСТ, баллы	15	20	19	20
AQLQ, баллы	4,97	5,66	4,59	5,56
SNOT-22, баллы	50	30	34	32
ВАШ, баллы	9	4	4	4
Доза иГКС + ДДБА, мкг в сутки	Флутиказон / салметерол 1 000 / 100	Флутиказон / салметерол 500 / 50	Флутиказон / салметерол 500 / 50	Флутиказон / салметерол 500 / 50
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	0	0
ДДАХП, мкг в сутки	0	0	0	0
сГКС	0	1	0	1
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 раза в неделю	1–2 раза в неделю	1–2 раза в неделю	2 раза в месяц
Интраназальные ГКС, мкг	400	200	0	0
Деконгестанты	+	0	0	0
Антигистаминные препараты	+	+	+	+
Обострения	0	0	0	1
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0	0
Госпитализация	0	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Общий IgE от 21.05.23 – 426,0 МЕ / мл.

Phadiatop ImmunoCAP от 13.03.24 – 7,12 PAU / L.

Специфические IgE от 2015 г.:

- к кошке – 1,32 KUa / L;
- домашней пыли – 0,85 KUa / L.

Комментарии по анамнезу заболевания и результатам дополнительных методов обследования:

- у пациентки неоднократно в динамике выявлялась высокая эозинофилия крови. Такие причины эозинофилии, как паразитарные инвазии (кал на яйца гельминтов дважды, антитела к паразитам), аллергический бронхолегочный аспергиллез (КТ ОГК), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (АНЦА), были исключены. Причинами эозинофилии у данной больной могут быть поздняя фаза аллергического ответа у больных атопической БА при выраженной сенсибилизации (специфические IgE по алерготесту Phadiatop ImmunoCAP – 7,12 PAU / L), а также наличие ХПРС;
- у пациентки подтвержден диагноз аллергическая БА, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение, V степень (J45.0). Персистирующий АР средней степени тяжести. ХПРС. Эпидермальная бытовая сенсибилизация;
- аллергический фенотип БА определен по совокупности раннего дебюта БА (в возрасте 10 лет), наличия доказанной аллергии, сопутствующего АР в анамнезе. С учетом высокой эозинофилии, а также предпочтения пациентки по частоте инъекций (бенрализумаб – 1 раз

в 4 нед. (3 инъекции), далее – 1 раз в 8 нед.) назначена анти-IL5R-терапия;

- инъекции бенрализумаба пациентка получила 20.04.24, 21.05.24, 21.06.24, однако положительной динамики ни ТБА, ни ХПРС не наблюдалось. Количество эозинофилов периферической крови снизилось по сравнению с исходным значением, но в значительно меньшей степени от предполагаемого. Функция дыхания у пациентки до терапии была в пределах референсных значений, но с положительной бронходилатационной пробой. На фоне терапии ОФВ₁ увеличился до 113 % (2,67 л), проба стала отрицательной. Частота приступов удушья и потребность в купирующих бронхообструкцию ингаляторах, объем базисной терапии не изменились (табл. 3).

БА оставалась неконтролируемой. По-прежнему продолжали беспокоить назальные симптомы. В июле 2024 г. у больной зарегистрировано обострение, при котором потребовалось назначение сГКС. В связи с этим было принято решение о смене таргетного препарата.

14.08.24 больная получила первую инъекцию дупилумаба. Заложенность носа и выделения уменьшились уже на 1-м месяце терапии; после 3-й инъекции появилось обоняние. Назальные симптомы продолжали улучшаться и на 3-м месяце терапии, что отразилось на результатах оценки по SNOT-22 и ВАШ (табл. 4). Функция дыхания оставалась в пределах референсных значений, проба – отрицательной. Пациентка отметила урежение приступов удушья и потреб-

Таблица 3
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки А. на фоне терапии бенрализумабом

Table 3
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient A. during benralizumab therapy

Показатели	Перед инъекцией № 1	Перед инъекцией № 2	Перед инъекцией № 3	Июль 2024 г.
	20.04.24	21.05.24	21.06.24	
Эозинофилы, кл. / мкл	981	564	480	401
ОФВ ₁ , л (%):				
• до	1,98 (83,8)	2,21 (94)	2,5 (105,9)	2,67 (113,1)
• после	2,22 (94)	2,39 (102)	2,71 (115)	2,7 (115)
ACT, баллы	10	11	13	15
AQLQ, баллы	4,09	4,15	4,49	4,72
SNOT-22, баллы	89	87	84	82
ВАШ, баллы	10	9	8	8
Доза иГКС + ДДАХП + ДДБА, мкг в сутки	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	10	10
сГКС	2 курса за 4 мес.	0	0	1
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 в неделю	1–2 в неделю	2–3 в неделю	2–3 в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+	+
Антигистаминные препараты	0	0	0	0
Обострения	2 за 4 мес.	0	0	1
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0	0
Госпитализация	0	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACT (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

ности в приеме быстродействующих бронхолитических препаратов до 1 в неделю; не наблюдалось обострений БА и приема сГКС за 3 мес. терапии дупилумабом, что сопровождалось улучшением качества жизни. Объем базисной терапии на момент написания статьи не пересматривался, но достижение частичного контроля над БА дает надежду на снижение объема терапии в будущем.

Обсуждение

По результатам клинических наблюдений показано, что у пациентов с аллергическим фенотипом ТБА, когда эозинофилия обусловлена Th2-типом, назначение таргетной терапии, направленной на механизмы эозинофилии, опосредованной IL2, неэффективно.

Экспертами ЕААСИ в рекомендациях по биологической терапии ТБА (2020) показание к применению при АТБА вынесено только для бенрализумаба как анти-IL5 препарата. Это была условная (слабая) рекомендация в отношении снижения обострений, улучшения качества жизни, повышения контроля и улучшения функции дыхания, т. к. данные получены в результате *post-hoc*-анализа регистрационных исследований SIROCCO и CALIMA [14]. В описании этих исследований атопический статус определялся по наличию

положительного результата теста *Phadiatop ImmunoCAP* [15, 16], но как и другие методы, выявляющие специфические IgE к аллергенам, *Phadiatop ImmunoCAP* может показывать латентную сенсибилизацию. Поэтому для диагностики аллергического фенотипа БА должен быть также положительный аллергологический анамнез. Соответственно, только на основании положительного результата аллерготеста *Phadiatop ImmunoCAP* относить больных к фенотипу аллергической БА некорректно. У пациентов с аллергической БА имеет место девиация иммунного ответа в сторону Th2-типа с гиперпродукцией IL-4, ответственного за инициацию выработки IgE в ответ на действие аллергенов.

Существуют 2 фазы иммунного ответа на аллергены:

- **ранняя фаза**, наступающая через 15–20 мин после попадания аллергена в дыхательные пути, обусловленная взаимодействием аллергена и IgE на мембране тучной клетки с последующим выходом из нее гистамина, лейкотриенов, эозинофильного хемотаксического фактора и других медиаторов аллергии, которые вызывают острую реакцию в виде бронхоспазма, отека слизистой носа, ринореи;
- **поздняя фаза** (через 6–8 ч), связанная с привлечением в дыхательные пути эозинофилов за счет

Таблица 4
Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки А. на фоне терапии дупилумабом

Table 4
Changes in the clinical and laboratory parameters of patient A. during dupilumab therapy

Показатели	Исходно, август 2024 г.	Сентябрь 2024 г.	Октябрь 2024 г.
Эозинофилы, кл. / мкл	390	360	360
ОФВ ₁ , л (%):			
• до	2,67 (113,1)	2,60 (110,1)	2,50 (106)
• после	2,71 (115)	2,52 (107)	2,34 (100)
АСТ, баллы	15	20	22
AQLQ, баллы	4,72	5,82	5,94
SNOT-22, баллы	82	44	28
ВАШ, баллы	8	4	3
Доза иГКС + ДДАХП + ДДБА, мкг в сутки	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6	Беклометазон / гликопирроний / формотерол 100 / 10 / 6
Антилейкотриеновые препараты, мг в сутки	10	10	10
сГКС	0	0	0
Кратность приема быстродействующих бронхолитических препаратов	2–3 в неделю	1–2 в неделю	1 в неделю
Интраназальные ГКС, мкг	400	400	400
Деконгестанты	+	+	+
Антигистаминные препараты	0	0	0
Обострения	0	0	0
Вызовы скорой медицинской помощи	0	0	0
Госпитализация	0	0	0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСТ (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой; SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) – опросник для количественной оценки психосоциальных последствий и симптомов назальной обструкции; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

действия эозинофильного хемотаксического фактора, лейкотриенов, а также IL-5 и IL-13.

Если назначать пациенту с аллергической БА анти-IL5-препараты, то блокируется только один цитокин – IL-5, привлекающий эозинофилы из костного мозга; другие цитокины – IL-13 и медиаторы (гистамин, лейкотриены, эозинофильный хемотаксический фактор и т. п.) не блокируются. Поэтому аллергены продолжают вызывать у больного с аллергической БА острую, немедленную фазу аллергического ответа – бронхоспазм, удушье, свистящие хрипы, кашель, независимо от того, получает пациент анти-IL5-препараты или нет, т. е. качество жизни больного с аллергической БА и уровень контроля над БА существенно не улучшаются на фоне анти-IL5-терапии, что продемонстрировано на примере представленных клинических наблюдений. Анти-IL4R-терапия блокирует рецептор к IL-4 и IL-13, чем и объясняется положительный эффект дупилумаба у больных с аллергической БА (при блокировании действия IL-4 блокируется продукция IgE, а при блокировании IL-13 происходит торможение входа эозинофилов в дыхательные пути). Поэтому критически важно определять фенотип БА (в т. ч. сопоставлять данные аллергологического анамнеза с результатами аллергологического обследования для исключения латентной сенсibilизации). Для повышения точности диагностики АТБА

проведено исследование и с помощью ROC-анализа установлена точка *cut-off* для *Phadiatop ImmunoCAP* ($\geq 1,53$ PAU / L), которая позволяет с большей долей уверенности диагностировать АТБА [17]. При аллергическом фенотипе, опосредованном Th2-воспалением, сопровождающимся даже высокой эозинофилией, предпочтение стоит отдавать анти-IgE или анти-IL4R терапии. При этом если уровень общего IgE высок и пациент выходит за рамки дозирования омализумаба, альтернативой является дупилумаб.

Анти-IL4R препарат дупилумаб, блокируя рецептор для IL-4 и IL-13, предотвращает развитие воспалительного ответа, зависящего как от Th2, так и от ILC2 [18]. Поэтому у пациентов с АТБА дупилумаб оказался эффективным в отличие от бенрализумаба.

Заключение

Таким образом, определение эндотипа и фенотипа ТБА является критически важным этапом для решения вопроса о выборе таргетного препарата. По данным приведенных клинических наблюдений показана неэффективность анти-IL5R-препарата у пациентов с АТБА, несмотря на выраженную исходную эозинофилию крови. При назначении анти-IL5-препаратов не происходит подавления немедленной фазы аллергического ответа у больных АТБА, поэтому достиже-

ния контроля над симптомами и улучшения качества жизни не наблюдается. В связи с этим при АТБА, даже с высокой эозинофилией, предпочтение стоит отдавать анти-IgE- или анти-IL4R препаратам.

Литература

- Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (3): 249–256. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
- Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
- Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M. et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 733–743. DOI: 10.1080/17476348.2018.1505507.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Lefaudeaux D., De Meulder B., Loza M.J. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1797–1807. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.048.
- 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.
- Yan X., Chu J.H., Gomez J. et al. Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1116–1125. DOI: 10.1164/rccm.201408-1440OC.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
- Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Ковтун О.П. и др. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2024; 18 (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177.
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines—recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- Chippes B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511.e4. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.

- Naumova V., Belyukov E., Niespodziana K. et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front. Immunol.* 2022; 13: 941492. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941492.
- Abe Y., Suga Y., Fukushima K. et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (1): 83. DOI: 10.3390/ijms23010083.

Поступила: 24.10.24
Принята к печати: 21.11.24

References

- Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13 (3): 249–256. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
- Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
- Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M. et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (9): 733–743. DOI: 10.1080/17476348.2018.1505507.
- Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 315–323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Lefaudeaux D., De Meulder B., Loza M.J. et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1797–1807. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.048.
- 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.
- Yan X., Chu J.H., Gomez J. et al. Noninvasive analysis of the sputum transcriptome discriminates clinical phenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (10): 1116–1125. DOI: 10.1164/rccm.201408-1440OC.
- Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
- Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
- Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
- Naumova V.V., Belyukov E.K., Kovtun O.P. et al. [Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice]. *Meditsinskiy sovet.* 2024; (9): 47–61. DOI: 10.21518/ms2024-177 (in Russian).
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines—recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- Chippes B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511.e4. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.

antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.

17. Naumova V., Beltyukov E., Niespodziana K. et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict

efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front. Immunol.* 2022; 13: 941492. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941492.

18. Abe Y., Suga Y., Fukushima K. et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (1): 83. DOI: 10.3390/ijms23010083.

Received: October 24, 2024

Accepted for publication: November 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Наумова Вероника Викторовна – к. 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; тел.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Veronika V. Naumova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 147-42-42; e-mail: nika.naumova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>)

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zykov, Doctor of Medicine, Corresponding Member, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation Work, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 772-94-62; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Бельтюков Евгений Кронидович – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук; профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Evgeny K. Beltyukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 219-40-23; e-mail: asthma@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>)

Эсаулова Наталья Александровна – к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalya A. Esaulova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Быкова Галина Александровна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 702-88-02; e-mail: Center-ao@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>)

Galina A. Bykova, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (919) 702-88-02; e-mail: Center-ao@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>)

Лепешкова Татьяна Сергеевна – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 206-94-49; e-mail: levlp@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>)

Tatiana S. Lepeshkova, Candidate of Medicine, Allergist-Immunologist, Associate Professor, Department of Outpatient Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (922) 206-94-49; e-mail: levlp@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>)

Штанова Александра Александровна – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; тел.: (912) 276-03-89; e-mail: alekshtanova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>)

Aleksandra A. Shtanova, Resident, Federal State Budgetary Institution “Federal Bureau of Medical and Social Expertise”, Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation; tel.: (912) 276-03-89; e-mail: alekshtanova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>)

Участие авторов

Наумова В.В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Зыков К.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Бельтюков Е.К. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Эсаулова Н.А. – сбор и обработка материала

Быкова Г.А. – сбор и обработка материала

Лепешкова Т.С. – сбор и обработка материала

Штанова А.А. – редактирование и перевод 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

Naumova V.V. – study concept and design, writing and editing the article

Zykov K.A. – study concept and design, editing the article

Beltyukov E.K. – study concept and design, editing the article

Esaulova N.A. – collection and processing of the material

Bykova G.A. – collection and processing of the material

Lepeshkova T.S. – collection and processing of the material

Shtanova A.A. – editing the article and translating the article.

All authors made a significant contribution to the preparation and writing of the article, read and approved the text of the publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Т.В.Глушкова², Н.М.Трифанова³, Н.А.Эсаулова²

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

Резюме

Проблема своевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) сохраняет свою актуальность до настоящего времени. **Целью** работы явилась демонстрация организационных мероприятий и лечебно-диагностических аспектов ИЗЛ в специализированном центре. **Результаты.** В течение 2023 г. консилиумом специалистов на догоспитальном этапе осмотрены 438 (18,4 %) больных ИЗЛ из 2 373 направленных на консультацию в специализированный центр. Пациенты с ИЗЛ ($n = 181$) госпитализированы для проведения инвазивных методов диагностики и решения вопроса о назначении антифибротической терапии (АФТ). Приведены характеристика пациентов с различными клиническими формами ИЗЛ, включенных в регистр ($n = 134$), а также данные о распределении антифибротических препаратов, применяемых для лечения. Проанализированы клинико-функциональные и компьютерно-томографические паттерны у пациентов, получающих АФТ. **Заключение.** Организационный, лечебно-диагностический алгоритм и маршрутизация пациентов с ИЗЛ на базе профильного федерального учреждения позволяют эффективно решать проблемы диагностики ИЗЛ и успешно осуществлять наблюдение и лечение больных, получающих АФТ.

Ключевые слова: специализированный центр, интерстициальные заболевания легких, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования, а также пациентам, которые пострадали во время пандемии, но были готовы помочь в исследовании.

© Лещенко И.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Трифанова Н.М., Эсаулова Н.А. Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 920–929. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-920-929

Aspects of diagnosis and providing care for interstitial lung diseases in a specialized center

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Tatiana V. Glushkova², Natalya M. Trifanova³, Natalia A. Esaulova²

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 Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

³ Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

The problem of timely diagnosis of interstitial lung diseases (ILD) remains relevant today. **The aim.** To describe the aspects of diagnosis, treatment, and providing care for ILD in a specialized center. **Results.** During 2023, a panel of specialists examined 438 patients with ILD out of 2 373 (18.4%) at the prehospital stage who were referred for consultation to a specialized center. In the end, 181 patients with ILD were hospitalized for invasive diagnostic procedures and the decision upon prescribing antifibrotic therapy. The characteristics of patients with various clinical forms of ILD included in the register ($n = 134$) and the distribution of antifibrotic drugs are presented. The clinical and functional and computed tomography

(CT) patterns in the patients receiving antifibrotic therapy (AFT) were analyzed. **Conclusion.** The organizational, diagnostic and therapeutic algorithm and routing of patients with ILD on the basis of a specialized federal institution allows solving the problems of ILD diagnosis with high professionalism and successfully monitoring the patients on AFT.

Key words: specialized center, interstitial lung diseases, diagnosis, treatment.

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

Funding. There was no sponsor funding for the study.

Ethical review. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Administration and the staff of the Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia, for assistance and support in conducting this study. Finally, we are very grateful to patients who suffered from the pandemic and yet were willing to help with our study.

© Leshchenko I.V. et al., 2024

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V., Trifanova N.M., Esaulova N.A. Aspects of diagnosis and providing care for interstitial lung diseases in a specialized center. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 920–929 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-920-929

Согласно данным электронного ресурса *PubMed*, первое упоминание термина «хроническая интерстициальная пневмония» представлено в ветеринарном журнале (1938), а с 1945 г. все чаще используются термины «острый интерстициальный пневмонит», «атипичная пневмония» и др. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) относятся к большой гетерогенной группе паренхиматозных заболеваний легких [1]. Некоторые из них связаны с другими патологиями, такими как заболевания соединительной ткани (ЗСТ), или с воздействием окружающей среды (гиперчувствительный пневмонит и т. п.), причина которых неизвестна или не установлена. Идиопатический фиброз легких (ИЛФ) – наиболее распространенный тип идиопатического ИЗЛ. По определению, наиболее тяжелая из хронических форм ИЗЛ представляет собой прототип прогрессирующего фиброзирующего ИЗЛ, характеризуется снижением функции легких и ранней смертностью [2]. Помимо ИЛФ, при ряде фиброзирующих ИЗЛ может развиваться прогрессирующий фенотип, характеризуемый гистологически процессом, общим для различных состояний и приводящим к ухудшению качества жизни, снижению функции легких и, в конечном итоге, ранней смерти. Эти состояния имеют сходство в отношении патогенеза и клинических проявлений, поэтому их все чаще описывают под общим термином «прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ» (ПФ-ИЗЛ) или «фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом» [3, 4].

Важно отметить, что выделение в отдельную группу ПФ-ИЗЛ создает новую возможность для клинических исследований и лечения больных этой группы. В настоящее время для лечения ИЛФ не одобрено ни одного лекарственного средства, кроме нинтеданиба и пирфенидона [5]. К сожалению, многие пациенты с ПФ-ИЗЛ не получают научно обоснованную антифибротическую терапию (АФТ), им назначают глюкокортикостероиды и / или иммуносупрессанты, или другие медикаментозные препараты. Помимо ИЛФ, прогрессирующим фенотипом характеризуются и другие типы хронических фиброзирующих ИЗЛ, включающие в себя идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, неклассифицируемые ИЗЛ, аутоиммунные ИЗЛ, особенно ИЗЛ, связанные с ревматоидным артритом

(РА), а также хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГЧП) фиброзирующий (ХГЧП-ф), генетический фиброз легких [6].

Из-за сходства между ИЛФ и ПФ-ИЗЛ высказано предположение о потенциальной эффективности и переносимости пирфенидона, и нинтеданиба при данных патологиях. В Консенсусном заявлении экспертной группы по прогрессирующему фиброзу подчеркивается необходимость стандартизации определения ПФ-ИЗЛ, при этом точный первоначальный диагноз имеет первостепенное значение для обеспечения надлежащего начального лечения [7]. В равной степени важны индивидуальные решения по мониторингу и ведению, учитывая различные проявления ПР-ИЗЛ и разные темпы прогрессирования. Экспертами подчеркивается ценность диагностических тестов для стратификации риска прогрессирования и, отдельно, важность стратегии мониторинга, адаптированной для управления риском прогрессирования. Термином «прогрессирующий фиброз легких» точно описывается заболевание, с которым часто сталкиваются клиницисты на практике. Важность использования АФТ на ранних стадиях прогрессирующего фиброза легких все чаще подтверждается позитивными клиническо-функциональными данными, рентгенологической картиной и отдаленными результатами.

С учетом необходимости раннего выявления пациентов с ИЗЛ, нуждающихся в АФТ, разработаны организационный алгоритм, объем необходимого обследования, а также процедуры назначения АФТ и маршрутизация больных с ИЗЛ. С 2017 г. в консультативно-диагностическом отделении (КДО) и отделении дифференциальной диагностики туберкулеза (ОДДТ) Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (УНИИ ФП – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) функционирует консилиум специалистов по диагностике и лечению пациентов с ИЗЛ. В состав консилиума входят пульмонолог, рентгенолог и, по показаниям, ревматолог и морфо-

лог. Результаты АФТ оцениваются при динамическом наблюдении за пациентами, госпитализированными в стационар Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» (ООО «МО “Новая больница”»). Организационный алгоритм и маршрутизация пациентов с ИЗЛ представлены на рис. 1.

Традиционно в УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России направляются пациенты с прогрессирующей одышкой и рентген-позитивными изменениями в легочной ткани, при которых требуется дифференциальная диагностика и лечение. В 2023 г. консилиумом специалистов по профилю «пульмонология» проконсультированы 2 373 пациента, из них с ИЗЛ – 438 (18,4 %), в т. ч. по телемедицинской системе – 52 (11,9 %). Распределение боль-

ных с ИЗЛ, направленных в КДО УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, в зависимости от территории, отражено на рис. 2.

В КДО консультации больных, в частности с ИЗЛ, включают в себя клиническую часть и междисциплинарное обсуждение. При клиническом обследовании проводятся сбор жалоб больного и анамнеза, общий осмотр, 6-минутный шаговый тест, анкетирование с использованием необходимых опросников; оценка рентгенологического архива и показателей респираторных функциональных исследований (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких по монооксиду углерода – DL_{CO}). Междисциплинарное обсуждение проводится совместно с пульмонологом, рентгенологом, заведующим КДО, при необходимости – с ревматологом, торакальным

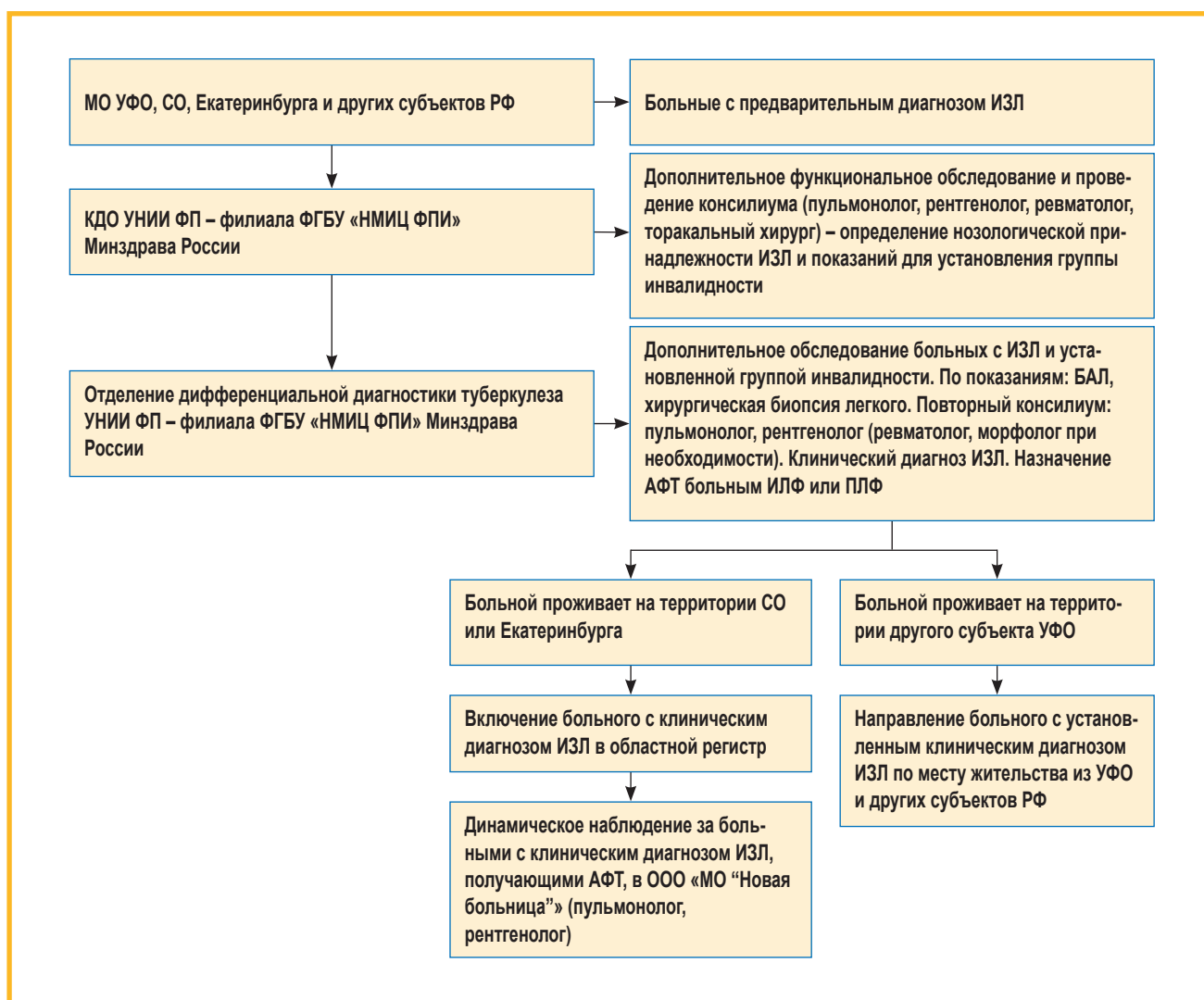


Рис 1. Организационный алгоритм диагностики и маршрутизация пациентов с интерстициальными заболеваниями легких
Примечание: МО – медицинские организации; УФО – Уральский Федеральный округ, СО – Свердловская область; РФ – Российская Федерация; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; КДО – консультативно-диагностическое отделение; УНИИ ФП – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ИЛФ – идиопатический фиброз легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ООО «МО “Новая больница”» – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; ФГБУ «НМИЦ ФПИ» – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр» фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; АФТ – антифибротическая терапия.

Figure 1. The organizational algorithm for diagnostics and routing of patients with interstitial lung diseases

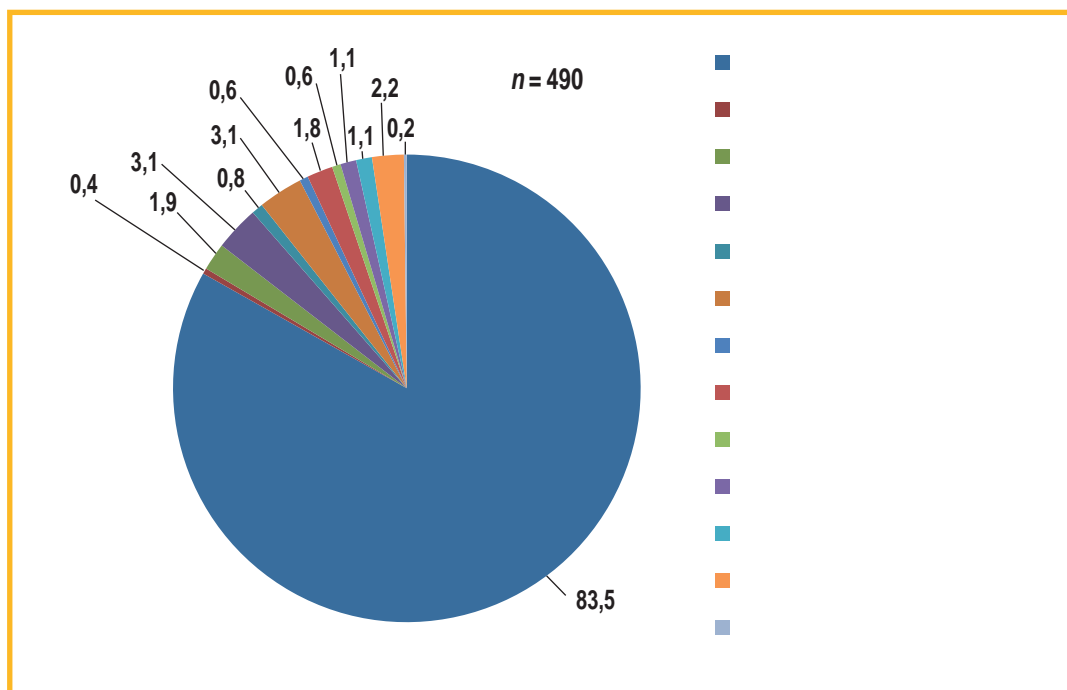


Рис. 2. Территориальное распределение больных с интерстициальными заболеваниями легких, направленных на консультацию (очно и при помощи телемедицинской системы), госпитализированных в Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в зависимости от территории, в 2023 г. ($n = 490$); %

Примечание: ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ; ХМАО – Ханты-Мансийский автономный округ

Figure 2. Territorial distribution of the patients with interstitial lung diseases who were referred for consultation (in person and via telemedicine system) and/or hospitalized at the Ural Federal Research Institute of Phthsiology and Pulmonology – a Branch of the National Medical Research Center for Phthsiology, Pulmonology and Infectious Diseases, of the Healthcare Ministry of Russia, in 2023 ($n = 490$); %

хирургом и морфологом, после чего оформляется заключение с рекомендациями и дальнейшей тактикой ведения больного (см. рис. 1).

По результатам междисциплинарного обсуждения определяется дальнейшая тактика ведения больных с ИЗЛ – направление в ОДДТ пациентов с инвалидностью, либо определение показаний для установления инвалидности по месту жительства. В 2023 г. в ОДДТ были направлены пациенты с установленным клиническим диагнозом ИЗЛ ($n = 181$). Среди всех форм ИЗЛ преобладал саркоидоз (34 %), ИЛФ и ХГЧП (по 17 % соответственно); у большинства больных ХГЧП выявлен ХГЧП-ф.

Распределение больных ИЗЛ, госпитализированных в ОДДТ УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в 2023 г., в зависимости от клинического диагноза показано на рис. 3.

Благодаря современным диагностическим методам обследования больных ИЗЛ существенно снизилась частота проведения хирургической верификации патологических изменений в легких за счет применения с диагностической целью малоинвазивной хирургии. Так, трансбронхиальная биопсия легкого (преимущественно при диагностировании саркоидоза) проведена в 72 % случаев, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – в 15 % (преимущественно у пациентов с подозрением на гиперчувствительный пневмонит). Больных саркоидозом IV стадии не выявлено.

По результатам клеточного анализа жидкости БАЛ показана высокая (95,2 %) информативность метода, что свидетельствует о перспективном применении данного метода в клинической практике [8]. При планировании процедуры БАЛ участок для взятия материала при фибробронхоскопии выбирается при совместном обсуждении специалистов – пульмонолога, рентгенолога и эндоскописта.

Навигация определяется с учетом данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) индивидуально для каждого пациента, что повышает информативность исследования. В исключительных случаях (2,3 %) с диагностической целью проводится открытая биопсия легкого.

С 2015 г. дальнейшее наблюдение больных с установленным клиническим диагнозом, оценка в динамике клинико-функциональных и рентгенологических данных осуществляется специалистами Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”». Характеристика пациентов, включенных в регистр наблюдения по состоянию на апрель 2024 года, отражена в табл. 1.

Большую часть получающих АФТ составили пациенты с ИЛФ и ХГЧП-ф ($n = 42$). Больные, получающие АФТ ($n = 8$), наблюдаются совместно с ревматологом. ПФ-ИЗЛ на фоне системного склероза развился у 6 из них, у 1 пациента – на фоне РА, у 1 па-

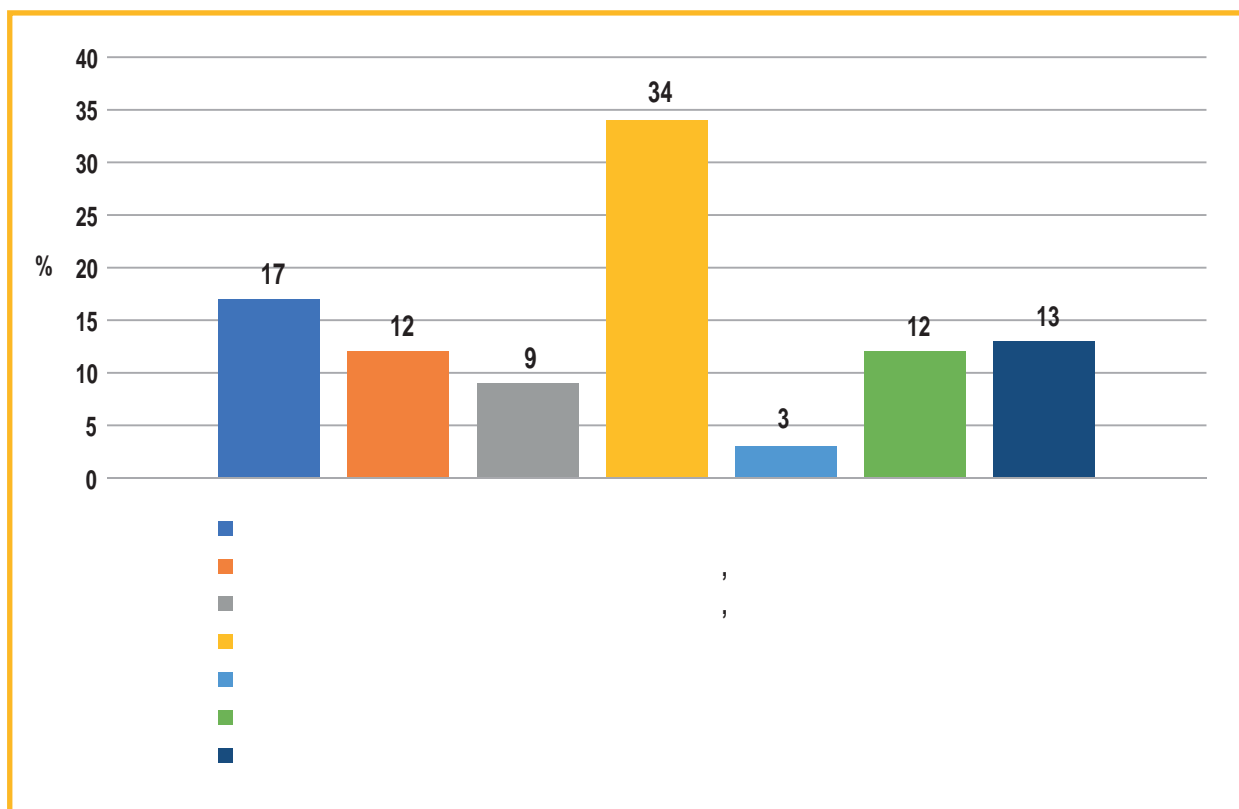


Рис. 3. Распределение пациентов с интерстициальным заболеванием легких ($n = 181$), госпитализированных в отделение дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2023 г., в зависимости от клинического диагноза
Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Figure 3. Distribution of the patients with interstitial lung disease ($n = 181$) hospitalized in the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis of the Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of the National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases of the Healthcare Ministry of Russia in 2023, by the clinical diagnosis

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в регистр ($n = 134$)

Table 1
Characteristics of the patients included in the registry ($n = 134$)

Нозология	Пациенты, получающие АФТ, $n = 50^*$	
	n	%
ИЛФ	22	44,0
ХГЧП-ф	20	40,0
ИЗЛ при СЗСТ	8	16,0
Умершие, $n = 23^{**}$		
ИЛФ	16	69,6
ХГЧП-ф	4	17,4
ИЗЛ при СЗСТ	2	8,7
ИИП неклассифицируемая	1	4,3
Пациенты, не получающие АФТ, $n = 61^*$		
ХГЧП	16	26,2
ИЗЛ при СЗСТ	22	36,1
ИЗЛ при постковидном синдроме	10	16,4
ИИП неклассифицируемая	13	21,3

Примечание: АФТ – антифибротическая терапия; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ХГЧП – хронический гиперчувствительный пневмонит; * – пациенты, находящиеся под наблюдением в настоящее время; ** – пациенты, умершие в течение 5-летнего наблюдения.

Note: *, the patients currently under observation; **, the patients who died during the 5-year follow-up.

циентки диагностировано ПФ-ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями.

В подгруппу больных ИЗЛ, не получающих АФТ, включены пациенты с КТ-изменениями без признаков легочного фиброза при стабильных удовлетворительных показателях форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) > 70 % и / или DL_{CO} > 60 %. В отдельную категорию выделены больные (n = 10), перенесшие новую коронавирусную инфекцию, с сохраняющимися в постковидном периоде фиброзоподобными интерстициальными изменениями в легких, определяемыми по данным КТВР ОГК в течение > 6 мес., без значимого снижения функциональных показателей и / или прогрессирования рентгенологической картины. Терапию нинтеданибом в течение 3 мес. получали 3 пациента.

Назначение антифибротических препаратов рас-
пределено следующим образом (см. табл. 2).

Нинтеданиб получали 33 пациента, пирфенидон – 17. Продолжительность лечения нинтеданибом составила 18,1 ± 11,1 мес., пирфенидоном – 10,1 ± 6,6 мес. Для большинства пациентов с ИЛФ в качестве АФТ рекомендован пирфенидон (без достоверной разницы), для больных ИЗЛ при системном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) и ХГЧП-ф достоверным препаратом выбора является нинтеданиб. В связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения нинтеданибом (выраженные непрекращающиеся диспепсические расстройства) у больных ИЗЛ при СЗСТ (n = 1) и ХГЧП-ф (n = 1) нинтеданиб был отменен и назначен пирфенидон, при этом заслуживает внимания КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у данных пациентов.

КТ-паттерн у пациентов, получающих АФТ, а также КТ-диагностические критерии при ХГЧП-ф в соответствии с классификацией *G. Raghu et al.* [9] представлены в табл. 3.

Динамика функциональных показателей у пациентов, получающих АФТ, показана в табл. 4.

Приведенные в табл. 4 результаты АФТ свидетельствуют о наилучших функциональных показателях у больных ИЗЛ при СЗСТ и стабильных показателях у больных ИЛФ и ХГЧП-ф при отсутствии статисти-

Таблица 2
Распределение антифибротических препаратов (n = 50)

Table 2
Distribution of antifibrotic drugs (n = 50)

Нозология ИЗЛ	Препараты				p*
	пирфенидон, n = 17		нинтеданиб, n = 33		
	n	%	n	%	
ИЛФ, n = 22	15	68,2	7	31,8	0,103
ИЗЛ при СЗСТ, n = 8	1	12,5	7	87,5	0,027
ХГЧП-ф, n = 20	1	5,0	19	95,0	0,0008

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; * – статистические различия.

Note: *, statistical differences.

Таблица 3
Компьютерно-томографические паттерны у пациентов, получающих антифибротическую терапию; n (%)

Table 3
Computed tomography patterns in the patients receiving antifibrotic therapy; n (%)

Нозология	Число пациентов, n (%)
ИЛФ, n = 22	
ОИП	14 (63,6)
Вероятная ОИП	4 (18,2)
ОИП + эмфизема	4 (18,2)
ИЗЛ при СЗСТ, n = 8	
Вероятная ОИП	5 (62,5)
ОИП	2 (25,0)
НСИП-ф	1 (12,5)
ХГЧП-ф, n = 20	
Компьютерно-томографические диагностические категории	
Типичный ГП	13 (65,0)
Возможный ГП	7 (35,0)

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; НСИП-ф – неспецифическая интерстициальная пневмония, фиброзный вариант; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; ГП – гиперчувствительный пневмонит.

Таблица 4
Динамика функциональных показателей у пациентов, получающих антифибротическую терапию (M ± SD)

Table 4
Changes in the functional parameters in the patients receiving antifibrotic therapy (M ± SD)

Нозология	ФЖЕЛ, %		Динамика ФЖЕЛ, %	DL _{CO} , %		Динамика DL _{CO} , %
	начало терапии	через 14 ± 8,3 мес.*		начало терапии	через 14 ± 8,3 мес.*	
ИЛФ, n = 22	68,2 ± 13,5	68,6 ± 19,1	(+) 0,6	34,2 ± 11,9	35,0 ± 10,5	(+) 2,3
p	2,88	4,07	0,94	2,54	2,24	0,81
ИЗЛ на фоне СЗСТ, n = 8	55,1 ± 19,4	72,6 ± 23,2	(+) 31,8	26,0 ± 17,4	33,3 ± 10,7	(+) 32
p	6,88	8,22	0,12	6,15	3,78	0,33
ХГЧП-ф, n = 20	54,3 ± 13,5	52,5 ± 12,7	(-) 3,3	29,8 ± 10,1	29,0 ± 9,8	(-) 2,7
p	3,02	2,84	0,50	2,26	2,19	0,80

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ХГЧП-ф – хронический гиперчувствительный пневмонит фибротический; * – средние сроки антифибротической терапии.

Note: *, the average duration of antifibrotic therapy.

чески значимых различий между началом лечения и через $14 \pm 8,3$ мес.

Обсуждение

Все большему числу пациентов с ИЗЛ диагноз устанавливается на ранней стадии, что особенно актуально при прогрессирующем легочном фиброзе, т. к. позволяет замедлить снижение легочной функции при более сохраненных исходных показателях.

У больных с установленным диагнозом и показаниями к АФТ время оформления инвалидности и получения антифибротических препаратов составляет $1-6$ ($4,8 \pm 1,7$) мес.

M. Wijsenbeek et al. проведен онлайн-опрос 243 пульмонологов, 203 ревматологов и 40 терапевтов, которые лечили больных ИЗЛ, не связанными с ИЛФ [10]. Подсчитано, что у 18–32 % пациентов с ИЗЛ, не связанными с ИЛФ, развивается прогрессирующий фиброз, а время от появления симптомов до летального исхода у этих пациентов составляет 61–80 мес. [10–12]. Медикаментозное лечение получали 50–75 % пациентов с ПФ-ИЗЛ. От 25 до 50 % пациентов с ПФ-ИЗЛ не получали АФТ [10]. По данным специализированного центра показано, что у 72 % лиц, включенных в регистр и получающих препараты, срок установления диагноза не превышал 3 мес. [13].

Кроме сроков установления диагноза, важна клиническая эффективность и безопасность терапии у пациентов данной категории. Так, клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ изучалась

в рамках многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований III фазы – 2 международных исследования (с участием центров из Европы, Австралии и Северной Америки) CAPACITY-1/PIPF-004 и CAPACITY-2/PIPF-006, ASCEND (США) и 2 многоцентровых исследования, проведенных в Японии [14–16]. Согласно полученным данным, при длительной (до 72 нед.) терапии пирфенидоном у больных ИЛФ продемонстрирована значительная клиническая и функциональная эффективность – замедление скорости снижения ФЖЕЛ, отсутствие сокращения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста в динамике, а также увеличение сроков до появления признаков прогрессирования легочного фиброза в сравнении с плацебо.

Функциональные показатели респираторной системы, представленные в табл. 4, у пациентов, включенных в регистр и получающих антифибротические препараты, подтверждают данную тенденцию, что еще раз демонстрирует возможность АФТ существенно замедлять прогрессирование легочного фиброза.

Эффективность пирфенидона в отечественных и зарубежных исследованиях доказана не только у пациентов с ИЛФ [14–19]. Так, по результатам субгруппового анализа установлена эффективность пирфенидона у больных ИЗЛ, связанными с РА (РА-ИЗЛ), рентгенологически характеризуемыми паттерном ОИП (рис. 4) [20]. В исследование включены больные РА-ИЗЛ ($n = 123$) в возрасте 18–85 лет, рандомизированные в группу пирфенидона (63 (51%)) и плацебо (60 (49 %)). Показано, что при назначении пирфенидона статистически значимо замедлилась скорость

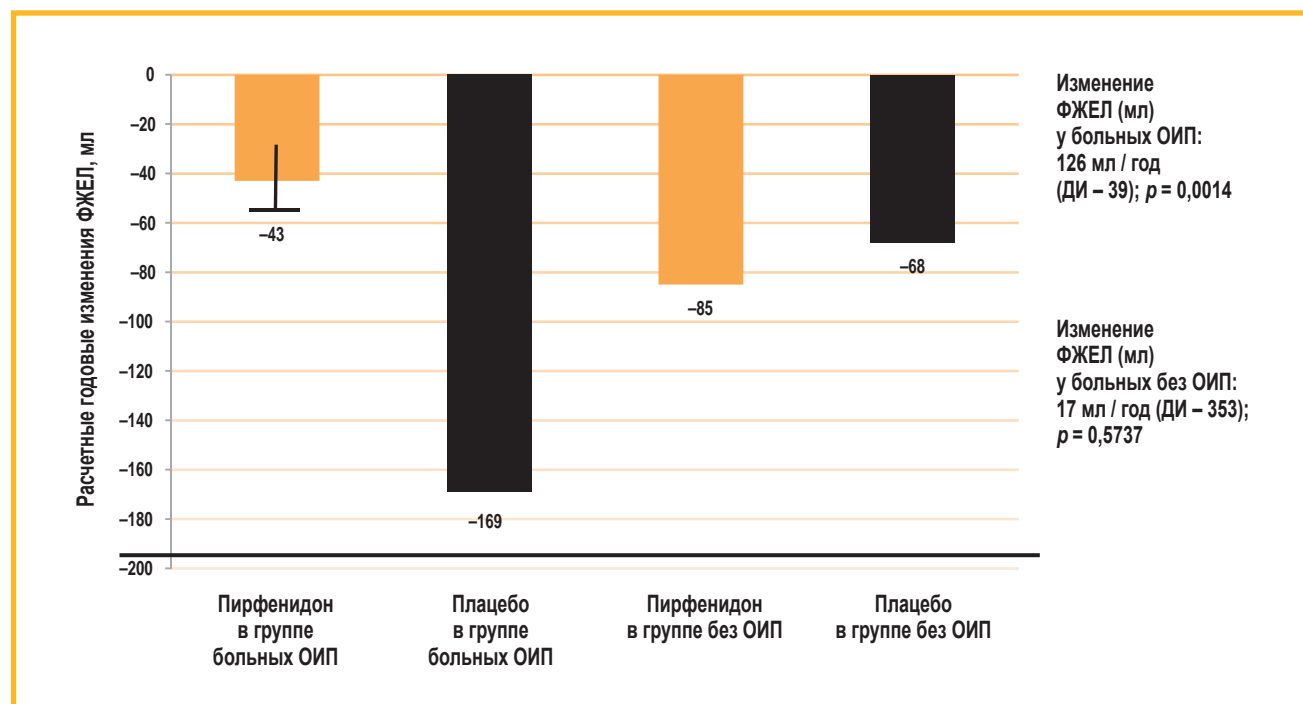


Рис. 4. Субгрупповой анализ в зависимости от паттерна обычной интерстициальной пневмонии у больных ревматоидным артритом / интерстициальными заболеваниями легких ($n = 123$)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ДИ – доверительный интервал.
Figure 4. Subgroup analysis according to the pattern of conventional interstitial pneumonia in the patients with rheumatoid arthritis/interstitial lung diseases ($n = 123$)

падения ФЖЕЛ у пациентов с РА-ИЗЛ и паттерном ОИП по сравнению с плацебо.

По данным литературы и обобщенного анализа НЯ международных рандомизированных контролируемых исследований CAPACITY, ASCEND и RECAP установлено, что длительное лечение пирфенидоном (9,9 года) сопровождалось незначительными реакциями, которые исчезали при уменьшении суточной дозы препарата, не имели неблагоприятных отдаленных последствий и не сопровождалась снижением ФЖЕЛ [21].

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов, получающих пирфенидон, НЯ не зарегистрировано, в то время как у 45,5 % пациентов, получавших нинтеданиб, отмечены диспепсические расстройства в первые 3 мес. лечения. НЯ носили временный характер и не наблюдались при уменьшении дозы препарата. У 2 пациентов с установленными диагнозами ИЛФ и ХГЧП-ф в связи с длительным сохранением НЯ, несмотря на снижение дозы нинтеданиба, произведена замена на пирфенидон (пирфаспек).

Таким образом, высокая эффективность и безопасность пирфенидона по влиянию на течение легочного фиброза подтверждена не только по результатам многочисленных международных исследований, описанных в литературе, но и полученными в настоящей работе данными.

Заключение

В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о классификации, патогенезе и лечении ИЗЛ. Вопросы организации медицинской помощи, формирования преемственности в ведении пациентов с различными формами ИЗЛ, сокращения времени от установления диагноза до назначения АФТ требуют дальнейшего совершенствования и внедрения в реальную клиническую практику. Представленные в статье собственные данные, организационный алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с ИЗЛ позволяют обеспечить раннюю диагностику, преемственность в маршрутизации пациентов и лекарственном обеспечении в сложных случаях. Характерной чертой ПФ-ИЗЛ является снижение легочной функции и ранняя летальность. Именно поэтому актуальным является своевременное направление пациентов в специализированный центр для диагностики ПФ-ИЗЛ и определения показаний к АФТ.

Литература

- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
- Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an Expert Group Consensus Statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 30 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.
- Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320st.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
- Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- Faverio P., Piluso M., De Giacomi F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian Referral Centers. *Respiration.* 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
- Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur. Respir. J.* 2021; 11; 57 (2): 2002718. DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Бельснер М.С. Эффективность раннего назначения антифибротической терапии как отражение правильной организации медицинской помощи пациентам с прогрессирующим легочным фиброзом. *Пульмонология.* 2024; 34 (1): 115–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120.
- Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
- King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- Степанян И.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А. и др. Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018; 27 (4): 77–80. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/opyt-dlitelnogo-primeneniya-pirfenidona-u-patsientov-s-idiopaticheskim-legochnym-fibrozm/>
- Glassberg M.K., Wijsenbeek M.S., Gilberg F. et al. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1900399. DOI: 10.1183/13993003.00399-2019.
- Marcos Ribes B., Sancho-Chust J.N., Talens A. et al. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020; 27 (6): 350–354. DOI: 10.1136/ejpharm-2018-001806.
- Solomon J.J., Danoff S.K., Woodhead F.A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis.

tis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0.

21. Lancaster L.H., de Andrade J.A., Zibrak J.D. et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2017.

Поступила: 15.05.23

Принята к печати: 29.05.24

References

- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 4 (1): e000212. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000212.
- Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R. et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an Expert Group Consensus Statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 30 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.
- Meyer K.C., Raghu G., Baughman R.P. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (9): 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320st.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
- Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007795.2019.1647040.
- Faverio P., Piluso M., De Giacomi F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian Referral Centers. *Respiration.* 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
- Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur. Respir. J.* 2021; 11; 57 (2): 2002718. DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
- Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Belsner M.S. [The effectiveness of early administration of antifibrotic therapy as a reflection of properly organized medical care for patients with progressive pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (1): 115–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-115-120 (in Russian).
- Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Respir. Med.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
- King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
- Stepanyan I.E., Zaytseva A.S., Shergina E.A. [Long-term pirfenidone treatment in the Russian patients with idiopathic pulmonary fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2018, 27 (4): 77–80. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-4/opyt-dlitelnogo-primeneniya-pirfenidona-u-patsientov-s-idiopatcheskim-legochnym-fibrozom/> (in Russian).
- Glassberg M.K., Wijsenbeek M.S., Gilberg F. et al. Effect of pirfenidone on breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1900399. DOI: 10.1183/13993003.00399-2019.
- Marcos Ribes B., Sancho-Chust J.N., Talens A. et al. Effectiveness and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2020; 27 (6): 350–354. DOI: 10.1136/ejpharm-2018-001806.
- Solomon J.J., Danoff S.K., Woodhead F.A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00260-0.
- Lancaster L.H., de Andrade J.A., Zibrak J.D. et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170057. DOI: 10.1183/16000617.0057-2017.

Received: May 15, 2023

Accepted for publication: May 29, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко 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»; 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, 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, 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>)

Глушкова Татьяна Валерьевна – к. м. н., врач-пульмонолог консультативно-диагностического 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) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>; SPIN: 8788-2782)

Tatiana V. Glushkova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, 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; tel.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>; SPIN: 8788-2782)

Трифанова Наталья Михайловна – к. м. н., врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая

больница»); тел.: (908) 900-55-92; e-mail: natashat77@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5940-3532>; SPIN: 2268-0452)
Natalya M. Trifanova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (908) 900-55-92; e-mail: natashat77@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5940-3532>; SPIN: 2268-0452)

Эсаулова Наталья Александровна – к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицин-

ский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalia A. Esaulova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Участие авторов

Лещенко И.В. – научное руководство, написание, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации (40 %)

Глушкова Т.В. – обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (20 %)

Трифанова Н.М. – обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи. (20 %)

Эсаулова Н.А. – обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (20 %)

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

Authors Contribution

Leshchenko I.V. – scientific guidance, writing, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval for publication of the manuscript (40%)

Glushkova T.V. – review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

Trifanova N.M. – review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

Esaulova N.A. – review of material on the topic of the article, collection of the material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (20%)

All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Low oxygen saturation and discordant arterial blood gas measures have diagnosed a case of hemoglobinopathy

H.W.Abdelwahab , Kh.M. Elsherbiny, M.M.Rezkalla, T.Awad, A.Adel, A.Hweidy

Mansoura University Hospitals: El Gomhouria St. 60, Dakahlia Governorate, 35516, Mansoura City, Egypt

Abstract

Pulse oximeter is a simple non-invasive equipment used to determine patient's arterial blood oxygen saturation (SpO_2). However, in some people, arterial blood gas measures (SaO_2) are normal and low SpO_2 values are related to hemoglobin variant rather than cardiac or pulmonary illnesses. **Aim.** We present a case of thalassemia that manifested with low SpO_2 and discordant SaO_2 . **Conclusion.** When examining a patient with an unusually low SpO_2 , the differential diagnosis of a suspected hemoglobin variant should be investigated. Establishing an accurate diagnosis as soon as possible may help avoid unnecessary tests.

Key words: low oxygen saturation (SpO_2), hemoglobinopathy, thalassemia, fetal hemoglobin (HbF).

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. No financial support was provided.

Ethical expertise. This study was conducted within the essential ethics guidelines of the Mansoura institutional research board. The patient gave a written informed consent to participate in the study.

© Abdelwahab H.W. et al., 2024

For citation: Abdelwahab H.W., Elsherbiny Kh.M., Rezkalla M.M., Awad T., Adel A., Hweidy A. Low oxygen saturation and discordant arterial blood gas measures have diagnosed a case of hemoglobinopathy. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 930–932. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4386

Низкие показатели насыщения крови кислородом и противоречивые значения газового состава артериальной крови как проявления недиагностированной гемоглобинопатии

Х.В.Абдельвахаб , Х.М.Элшербини, М.М.Резкалла, Т.Авад, А.Адель, А.Хвейди

Больницы Университета Мансуры: 35516, Египет, провинция Дакахлия, Мансура, ул. Эль-Гомхоурия, 60

Резюме

Пульсоксиметр – простой неинвазивный прибор для измерения насыщения артериальной крови пациента кислородом (SpO_2). Однако у некоторых пациентов с нормальными показателями газового состава артериальной крови (SaO_2) низкие значения SpO_2 обусловлены вариантом гемоглобина, а не сердечными или легочными заболеваниями. **Цель.** Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с талассемией, которая проявилась низким показателем SpO_2 и противоречивыми значениями SaO_2 . **Заключение.** При обследовании пациентки с необычно низким показателями SpO_2 проведена дифференциальная диагностика предполагаемого варианта гемоглобина. Быстрая постановка точного диагноза помогла избежать ненужных обследований.

Ключевые слова: низкий уровень насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2), гемоглобинопатия, талассемия, фетальный гемоглобин (HbF).

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с основными этическими рекомендациями исследовательского совета института Мансуры. Пациентка дала письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Абдельвахаб Х.В. и др., 2024

Для цитирования: Абдельвахаб Х.В., Элшербини Х.М., Резкалла М.М., Авад Т., Адель А., Хвейди А. Низкие показатели насыщения крови кислородом и противоречивые значения газового состава артериальной крови как проявления недиагностированной гемоглобинопатии. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 930–932 (на англ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4386

Pulse oximeter is a simple non-invasive equipment used to determine patient's arterial blood oxygen saturation [1]. It is widely utilized in clinical practice and can detect surprisingly low oxygen saturation (SpO_2) in individuals who are subjected to thorough cardiopulmonary examinations to determine the origin of their “hypoxia”. The most prev-

alent cause of low SpO_2 values is a respiratory illness with poor gas exchange [1]. However, in some of these people, arterial blood gas measures (SaO_2) are normal and low SpO_2 values are related to a hemoglobin variant rather than cardiac or pulmonary illnesses [2, 3]. In adults, the reported discrepancy between SpO_2 and SaO_2 is 3 – 4% [4, 5].

Pulse oximetry calculates the relative amounts of oxygen and deoxyhemoglobin based on their absorption spectra using two wavelengths of light (660 and 940 nm) emitted over a vascular bed. Its accuracy is reduced in the presence of mutant hemoglobins with aberrant absorption spectra [5, 6].

Throughout pregnancy, the major oxygen transporter is fetal hemoglobin (HbF). HbF is gradually replaced by adult hemoglobin (HbA) from the 20th week of pregnancy. HbF shows a higher affinity for oxygen, which facilitates oxygen extraction from the blood of the mother to the fetus at lower partial oxygen pressures and leads to the shift of the oxyhemoglobin dissociation curve to the left. Because pulse oximeter calibration curves employ SaO₂ readings from blood samples of healthy people (with nearly little HbF), the accuracy of SpO₂ results in the presence of HbF is uncertain [5].

Cases with low SpO₂ and SaO₂ were classified as concordant and those with low SpO₂ and SaO₂ greater than or equal to 5% higher than SpO₂ as discordant [1].

We present here a case of thalassemia that manifested with low SpO₂ and discordant SaO₂.

Case

A 28-year-old female complained of exertional shortness of breath for 2 years. Her dyspnea was progressive and associated with low SpO₂. Her cousin also suffered from low SpO₂ and shortness of breath, but did not seek medical attention. The patient was referred to our department due to an increase in her dyspnea. Her physical examination was unremarkable, but SpO₂ was 76% when measured with different oximeters and different fingers. SpO₂ level was refractory to oxygen therapy and without evidence of orthodeixia. No evidence of pulmonary embolism or arteriovenous malformation was seen in the post-contrast multi-slice computed tomography scan of the chest. Intrapulmonary and intracardiac shunts were excluded by agitated saline contrast echocardiography and transesophageal echocardiography.

The complete blood count revealed:

- hemoglobin – 10.8 g/dl;
- hematocrit – 39%;
- reticulocyte count – 1.2%.

There was no evidence of hemolysis with total bilirubin (0.7 mg/dl), lactate dehydrogenase (199 mg/dl), and negative direct and indirect Coombs test. The serum ferritin was 224 ng/ml (normal, 13 – 400 ng/ml). Arterial blood gas test when breathing room air showed SaO₂ of 98% and partial pressure of oxygen (PaO₂) of 100 mmHg. So, hemoglobinopathy was suspected. Hemoglobin electrophoresis showed that the percentage of HbA and HbF was 80.2% (normal, 96.5 – 98%) and 17.7% (normal, 0 – 2%).

Thalassemia was confirmed after further investigations.

Discussion

Pulse oximetry is a critical diagnostic tool. Nevertheless, if undiagnosed hemoglobin abnormalities are the underlying reason, low SpO₂ may be misinterpreted or lead to unwanted tests. This can result in comprehensive and repeated cardiopulmonary exams [7]. *R. Deyell et al.* [8], illustrate a 10-year-old boy who showed abnormally low SpO₂ following tonsillectomy. Numerous preliminary investigations were completed without a diagnosis. Finally, hemoglobinopathy searches recognized the presence of

a low oxygen affinity hemoglobin variant (hemoglobin Titusville).

More than 1,000 hemoglobin variants have been discovered, and most of them are not associated with abnormal SpO₂ [3]. Nonetheless, in some patients, low SpO₂ is the finding that generates other assessments leading to the identification of an underlying hemoglobin variant [1].

O. Abdulmalik et al. discovered hemoglobin Bassett, an abnormal Hb variant with a significantly decreased oxygen affinity, in a male child who had attacks of cyanosis [9]. Carriers of hemoglobin Bassett, Rothschild, and Canebiere have low SpO₂ and low SaO₂. However, why some hemoglobin variants with low oxygen affinity are associated with discordant oxygen saturation interpretations while others have concordantly low SpO₂ and SaO₂ is unknown [1].

Most of the patients examined in *M. Verhovsek et al.* were asymptomatic, and low SpO₂ was noted incidentally during standard vital signs observation [1]. In many of these cases, *in vitro* co-oximetry on arterial blood showed a normal oxygen saturation, proving the false result of pulse oximetry. Like in our case, investigations for hemoglobinopathy were started only after an extensive cardio-pulmonary assessment failed to discover a cause for hypoxemia.

HbF that was discovered in our case shows an extensively elevated affinity for oxygen. A previous study found a 2.8 – 3.6% underestimation in SpO₂ values in relation to higher HbF levels [10]. Other studies described an overestimation of SpO₂ with higher HbF but did not give a statistical indication to support this statement [5].

Conclusion

When studying a patient with an unusually low SpO₂, the differential diagnosis of a suspected hemoglobin variant should be investigated. Establishing an accurate diagnosis as soon as possible may help avoid unnecessary investigations.

References / Литература

1. Verhovsek M., Henderson M.P., Cox G. et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am. J. Hematol.* 2010; 85 (11): 882–885. DOI: 10.1002/ajh.21810.
2. Hladik A., Lynshue K. Dyshemoglobinemias and pulse oximetry: a therapeutic challenge. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008; 30 (11): 850–852. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31817e4a19.
3. Hardison R.C., Chui D.H., Giardine B. et al. HbVar: A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum. Mutat.* 2002; 19 (3): 225–233. DOI: 10.1002/humu.10044.
4. Perkins G.D., McAuley D.F., Giles S. et al. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Crit. Care.* 2003; 7 (4): R67. DOI: 10.1186/cc2339.
5. Pritišanac E., Urlesberger B., Schwabegger B., Pichler G. Accuracy of pulse oximetry in the presence of fetal hemoglobin – a systematic review. *Children (Basel).* 2021; 8 (5): 361. DOI: 10.3390/children8050361.
6. Holbrook S.P., Quinn A. An unusual explanation for low oxygen saturation. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (3): 350–353. DOI: 10.1093/bja/aen183.
7. Zur B., Bagci S., Ludwig M., Stoffel-Wagner B. Oxygen saturation in pulse oximetry in hemoglobin anomalies. *Klin. Padiatr.* 2012; 224 (4): 259–265. DOI: 10.1055/s-0032-1312612.

8. Deyell R., Jackson S., Spier S. et al. Low oxygen saturation by pulse oximetry may be associated with a low oxygen affinity hemoglobin variant, hemoglobin Titusville. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 28 (2): 100–102. DOI: 10.1097/01.mph.0000200685.33291.0a.
9. Abdulmalik O., Safo M.K., Lerner N.B. et al. Characterization of hemoglobin bassett (alpha94Asp-->Ala), a variant with very low oxygen affinity. *Am. J. Hematol.* 2004; 77 (3): 268–276. DOI: 10.1002/ajh.20184.
10. Jennis M.S., Peabody J.L. Pulse oximetry: An alternative method for the assessment of oxygenation in newborn infants. *J. Pediatr.* 1987; 79 (4): 524–528. DOI: 10.1542/peds.79.4.524.

Received: October 06, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Поступила: 06.10.23

Принята к печати: 24.04.24

Authors Information / Информация об авторах

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

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

Elsherbiny Khalid Mohammed, Assistant Lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; e-mail: Khalidelsherbiny@mans.edu.eg (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3898-2540>)

Эльшербини Халид Мохаммед — доцент кафедры грудной медицины, Больницы Университета Мансуры; e-mail: Khalidelsherbiny@mans.edu.eg (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3898-2540>)

Rezkalla Marina Mahfouz, Assistant Lecturer of Cardiology, Mansoura University Hospitals; e-mail: riimahfouz@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8114-6572>)

Резкалла Марина Махфуз — доцент кафедры кардиологии, Больницы Университета Мансуры; e-mail: riimahfouz@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8114-6572>)

Awad Tamer, Lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; e-mail: tawad73@mans.edu.eg (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-1445>)

Авад Татер — преподаватель кафедры грудной медицины, Больницы Университета Мансуры; e-mail: tawad73@mans.edu.eg (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-1445>)

Adel Asmaa, Assistant Lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; e-mail: semoadel91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7848-3354>)

Адель Асмаа — доцент кафедры грудной медицины, Больницы Университета Мансуры; e-mail: semoadel91@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7848-3354>)

Hweidy Asem, Professor Lecturer of Chest Medicine, Mansoura University Hospitals; e-mail: ahewidy@yahoo.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-5478>)

Хвейди Асем — профессор кафедры грудной медицины, Больницы Университета Мансуры; e-mail: ahewidy@yahoo.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7072-5478>)

Authors Contribution

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

Elsherbiny Kh.M., Rezkalla M.M., Adel A., Mahfouz M. — data collection

Awad T., Hweidy A. — review of the manuscript, analysis of data

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

Участие авторов

Абделвахаб Х.В. — концепция исследования, анализ данных, подготовка рукописи и ее рецензирование

Эльшербини Х.М., Резкалла М.М., Адель А., Махфуз М. — сбор данных

Авад Т., Хвейди А. — обзор рукописи, анализ данных

Все авторы внесли значительный вклад в поиск, анализ и подготовку статьи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Виктор Михайлович Мишарин. К 55-летию со дня рождения

Viktor M. Misharin. To the 55th birthday



12 ноября 2024 г. генеральному директору ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, организатору здравоохранения, одному из ведущих специалистов в области кризис-менеджмента в российском здравоохранении, кандидату медицинских наук, хирургу Виктору Михайловичу Мишарину исполнилось 55 лет.

В.М.Мишарин в 1994 г. окончил Мордовский ордена Дружбы народов Государственный университет имени Н.П.Огарева по специальности «Лечебное дело». Работал врачом-хирургом стационаров Пензенской, Нижегородской, Московской области, Москвы.

Начиная с 2006 г. профессиональная карьера Виктора Михайловича связана с организацией здравоохранения. В 2009 г. В.М.Мишарин окончил ФАОУ ДПО «Государственная академия профессиональной переподготовки и повышения квалификации руководящих работников и специалистов инвестиционной сферы», в 2011 г. — ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», в 2019 г. — ГАУ г. Москвы «Институт дополнительного профессионального образования работников социальной сферы». В 2017 г. В.М.Мишарину присвоен чин государственного советника Московской области II класса.

В 2020 г. В.М.Мишарин возглавил Министерство здравоохранения Ульяновской области в должности заместителя Председателя правительства — министра здравоохранения. В период пандемии личным примером продемонстрировал возможности лечения пациентов, наладил медицинское обеспечение ле-

чебных учреждений региона и успешно организовал реализацию распоряжений Правительства Российской Федерации.

Пройдя путь от рядового врача, руководителя хирургической службы, главного врача, начальника Управления здравоохранения Московской области до министра здравоохранения крупного региона страны, Виктор Михайлович непрерывно вел практическую и научную деятельность.

В период пандемии Виктор Михайлович лично выехал в первичный очаг для организации ковидного госпиталя и работал в рядах медицинского персонала, оказывая медицинскую помощь пациентам.

В 2022 г. В.М.Мишарин назначен руководителем ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. За короткое время Виктор Михайлович блестяще реализовал критически важную задачу организации всех видов медицинской помощи во вновь открытой федеральной клинике — от введения в эксплуатацию здания и оборудования, обеспечения материально-технической базы до формирования уникальной профессиональной команды. Благодаря высокому профессионализму Виктора Михайловича как организатора здравоохранения и врача, его неуклонному стремлению к успешному выполнению самых сложных проектов за относительно короткий период ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России стал одним из ведущих учреждений, осуществляющих специализированную медицинскую помощь по пульмонологии и смежным дисциплинам — торакальной, сердечно-сосудистой и эндovasкулярной хирургии. Выполнение первой операции на органах грудной клетки в современной гибридной операционной нового корпуса института по праву принадлежало Виктору Михайловичу.

За активную деятельность В.М.Мишарин отмечен многочисленными наградами: медалью Московской областной организации Профсоюза работников здравоохранения РФ «За заслуги» I степени (2012), медалью «За жертвенные труды» I степени Московской Епархии РПЦ (2012), Благодарностью Губернатора Московской области (2014), почетным знаком Мособлдумы «За трудовую доблесть» (2015), Почетной грамотой Мособлдумы (2016), медалью «За содействие в обеспечении правопорядка» УМВД России по ХМАО — Югре (2019).

Коллеги, друзья и близкие с благодарностью и уважением поздравляют Виктора Михайловича с 55-летием, желают ему здоровья, благополучия, успехов в реализации всех планов, чтобы каждый день приносил радость, вдохновение, а жизнь была наполнена только яркими, незабываемыми событиями и свершениями!

Андрей Валериевич Будневский. К 50-летию со дня рождения

Andrey V. Budnevsky. To the 50th birthday



15 ноября 2024 г. исполнилось 50 лет доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой факультетской терапии, проректору по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России, заслуженному изобретателю Российской Федерации Андрею Валериевичу Будневскому.

В 1997 г. А.В.Будневский с отличием окончил Воронежскую государственную медицинскую академию им. Н.Н.Бурденко по специальности «Лечебное дело», в 2000 г. — юридический факультет Воронежского государственного университета.

В 1998 г. Андрей Валериевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Особенности соматического и психологического статуса больных ишемической болезнью сердца», в 2005 г. — докторскую диссертацию «Исследование и анализ психосоматических соотношений в клинике внутренних болезней и алгоритмизация их коррекции». В 2010 г. ему было присвоено ученое звание профессора. С 2013 г. занимает должность заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России.

Научные интересы А.В.Будневского весьма широки и разнообразны и включают в себя изучение

и разработку новых методов диагностики и терапии заболеваний органов дыхания, применение цифровых технологий и искусственного интеллекта в пульмонологии. Научным коллективом Воронежского государственного медицинского университета под руководством А.В.Будневского разрабатываются и внедряются системы суточного мониторинга и спектрального анализа кашля, системы кардиореспираторного анализа для объективизации одышки у пациентов с патологией органов дыхания и кровообращения.

Как один из основателей научно-педагогической школы пульмонологии в Воронежской области Андрей Валериевич является получателем грантов Совета по грантам Президента РФ для поддержки молодых российских ученых — докторов наук (2013) и для поддержки ведущих научных школ РФ (2018).

Под научным руководством А.В.Будневского защищены 20 кандидатских диссертаций, при его научном консультировании — 3 докторских диссертации, также Андрей Валериевич является автором более 680 научных публикаций, соавтором 10 монографий; ему принадлежат 30 патентов на изобретения, 23 авторских свидетельства на программы для ЭВМ.

А.В.Будневский — член экспертного совета Высшей аттестационной комиссии по терапевтическим наукам, экспертной коллегии инновационного фонда «Сколково», президиума Российского научного медицинского общества терапевтов.

За активную деятельность в области научных исследований, заслуги в области практического здравоохранения Андрей Валериевич отмечен многими почетными званиями и наградами: благодарностями и почетной грамотой Минздрава России (2019), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2017), премиями Правительства Воронежской области в области науки и образования (2016, 2021). Указом Президента Российской Федерации № 392 от 23.08.19 «О награждении государственными наградами Российской Федерации» за многолетнюю плодотворную изобретательскую деятельность А.В.Будневскому присвоено почетное звание «Заслуженный изобретатель Российской Федерации».

Имея огромный опыт лечебной, педагогической и научной деятельности, Андрей Валериевич является мудрым и талантливым руководителем, сохраняет активную жизненную позицию.

Редколлегия и члены редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Андрея Валериевича с юбилеем, желают ему здоровья, благополучия и воплощения творческих идей.



ТЕЗСПИРЕ

тезепелумаб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ#
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
СНИЖАЮЩИЙ ЧАСТОТУ
ОБОСТРЕНИЙ БА НЕЗАВИСИМО
ОТ ФЕНОТИПА ИЛИ УРОВНЯ
БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТБА¹⁻⁴

НАПРАВЛЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
на вершине воспалительного каскада БА^{1,5}
Снижает воспаление и гиперреактивность
дыхательных путей^{1,4-5}

71%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ БА
vs плацебо²

85%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
по причине обострения БА vs плацебо⁶

Инструкция по медицинскому
применению лекарственного
препарата Тезспире 110 мг/мл



согласно данным государственного реестра лекарственных средств⁷ Тезепелумаб является первым и единственным моноклональным антителом к TSLP на 16.05.2024. Зарегистрирован для терапии ТБА без указания фенотипа заболевания.

БА – бронхиальная астма; ТБА – тяжелая БА; vs – по сравнению с; И – интерлейкин, FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, IgE – иммуноглобулин E, eosinophil – эозинофил, B cell – В клетка

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тезспире 110 мг/мл (раствор для подкожного введения). Регистрационное удостоверение ЛП-Н002978 от 10.08.2023; 2. Corren J, et al. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-946; 3. Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384:1800-1809. 4. Wechsler M et al. Lancet Respir Med. 2022;10(7):650-660; 5. Menzies-Gow A et al. Respir Res. 2020;21:268; 6. Corren J, et al. Allergy. 2022 Jun;77(6):1786-1796. 7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 16.05.2024. URL <https://grls.rosminzdrav.ru>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1., Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: TEZ- RU-21129, дата одобрения 16.05.2024, дата истечения 15.05.2026. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

AstraZeneca 

БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА – 3 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА ДЛЯ СВОБОДНОГО ДЫХАНИЯ



**БРЕЗТРИ
АЭРОСФЕРА**
(будесонид, гликерилроний
и формотерол в комбинации)
Аэрозоль для ингаляций

Для пациентов с ХОБЛ в случае неэффективности
двухкомпонентной терапии¹⁻⁴



Уменьшает риск смерти
на 49% по сравнению с двойной
бронхолитической терапией³
у пациентов с ХОБЛ



Информация предназначена для специалистов
здравоохранения. Имеются противопоказания.
Дальнейшая информация предоставляется по требованию.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста,
с полной инструкцией по медицинскому применению.

Ссылки:

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь лёгких

1. Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758.
2. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020;383:35-48.
3. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:553-564.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
Брезтри Аэросфера 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированных).
Регистрационное удостоверение ЛП-Н001229 от 19.09.2022.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд дом 21. стр. 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

RU-18531 Дата одобрения: 09.10.2023 Дата истечения: 09.09.2025

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

AstraZeneca

T2-ВОСПАЛЕНИЕ:

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО?

Последние научные достижения свидетельствуют, что T2-воспаление и чрезмерный ответ иммунной системы лежат в основе различных аллергических и воспалительных заболеваний^{1-3,14-15}



Каким образом чрезмерное T2-воспаление влияет на пациентов?

У некоторых пациентов может одновременно наблюдаться наличие двух и более заболеваний, связанных с T2-воспалением

До 35 % пациентов с тяжелой бронхиальной астмой также имеют АтД, а до 50 % пациентов с АтД имеют бронхиальную астму⁵⁻⁷



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Приблизительно у 50 % пациентов с ХПРС также наблюдается бронхиальная астма, а у 43 % с тяжелой бронхиальной астмой — ХПРС^{4,6,7,10-13}



АтД



ХПРС

У 3-10 % пациентов с неконтролируемым среднетяжелым или тяжелым АтД отмечается ХПРС, а у 8 % пациентов с ХПРС – атопический дерматит^{8,9}

1. Gandhi N. A., Bennett B. L., Graham N. M. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nature Reviews Drug Discovery. 2016 October 16; 15(1): 35–50. 2. Carr S., Chan E., Watson W. Eosinophilic esophagitis. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018; 14(1): 58. 3. Steinke J. W., Wilson J. M. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. Journal of Asthma and Allergy. 2016; 9: 37–43. 4. Staikuniene J. et al. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. Medicina (Kaunas). 2008; 44(4): 257–265. 5. Silverberg J. I., Gelfand J. M., Margolis D. J. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121(5): 604–612. 6. Shaw D. E., Sousa A. R., Fowler S. J. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. European Respiratory Journal. 2015; 46(5): 1308–1321. 7. Heffler E., Blasi F., Latorre M. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018; 7(5): 1462–1468. 8. Boguniewicz M., Beck L. A., Sher L. et al. Dupilumab Improves Asthma and Sinonasal Outcomes in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(3): 1212–1223. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.059. 9. Canonica G. W., Malvezzi L., Blasi F. et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. Respir Med. 2020; 166: 105947. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105947. 10. Khan A., Vandeplas G., Huynh T. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 2019; 57(1): 32–42. 11. Staniorski J. C., Price C. P. E., Weibman A. R. Asthma onset pattern and patient outcomes in a chronic rhinosinusitis population. Int Forum Allergy Rhinol. 2018; 8(4): 495–503. 12. Maio S., Baldacci S., Bresciani M. RItA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. Allergy. 2018; 73(3): 683–695. 13. Philpott C., Erskine S., Hopkins C. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respiratory Research. 2018; 19: 129. 14. Haddad E. B. et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2022; 12: 1501–1533. 15. Garcovich S. et al. 2021 Mar 23; 9(3): 303.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»

125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, www.sanofi.ru. MAT-RU-2404471-1.0-11/2024

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

МУКОВИСЦИДОЗ

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ, ТРЕБУЮЩЕЕ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ¹

МВ — наследственное заболевание, развивающееся на фоне дефекта регулятора *CFTR*, а количество вариантов мутаций гена *CFTR* насчитывается около **2 000**²



 По современным оценкам, **162 428** человек страдают МВ в 94 странах мира³

 В России общее количество составляет **4 259** пациентов⁴

 Ежегодная рождаемость определяется как **1:9000** новорожденных¹



КЛЮЧЕВОЙ ОРГАН-МИШЕНЬ — ЛЕГКИЕ¹

На фоне прогрессирования заболевания развивается поражение всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем



МВ ВЫРАЖЕННО СНИЖАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Средний возраст выживаемости в России составляет **23,7 года**⁴



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МВ

Путь к полноценной жизни пациентов^{1,5,6}

Сокращения и список литературы:

МВ — муковисцидоз, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — трансмембранный регулятор муковисцидоза

1. Клинические рекомендации по муковисцидозу, 2021. 2. Методические рекомендации по таргетной терапии муковисцидоза, 2023. 3. Guo, Jonathan, Anna Garratt, and Andrew Hill. "Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis* 21.3 (2022): 456-462. 4. Регистр пациентов с муковисцидозом, 2021. 5. Fonseca, Carla, et al. "Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments." *Pharmacological research* 162 (2020): 105267. 6. Coverstone, Andrea M., and Thomas W. Ferkol. "Early diagnosis and intervention in cystic fibrosis: imagining the unimaginable." *Frontiers in Pediatrics* 8 (2021): 608821.

АО «Санофи Россия»
Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
RU-02-2400001 | Дата создания: февраль 2024
MAT-RU-2400179-1.0-02/24

Узнайте больше
о МВ на
Docsfera.ru

