

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

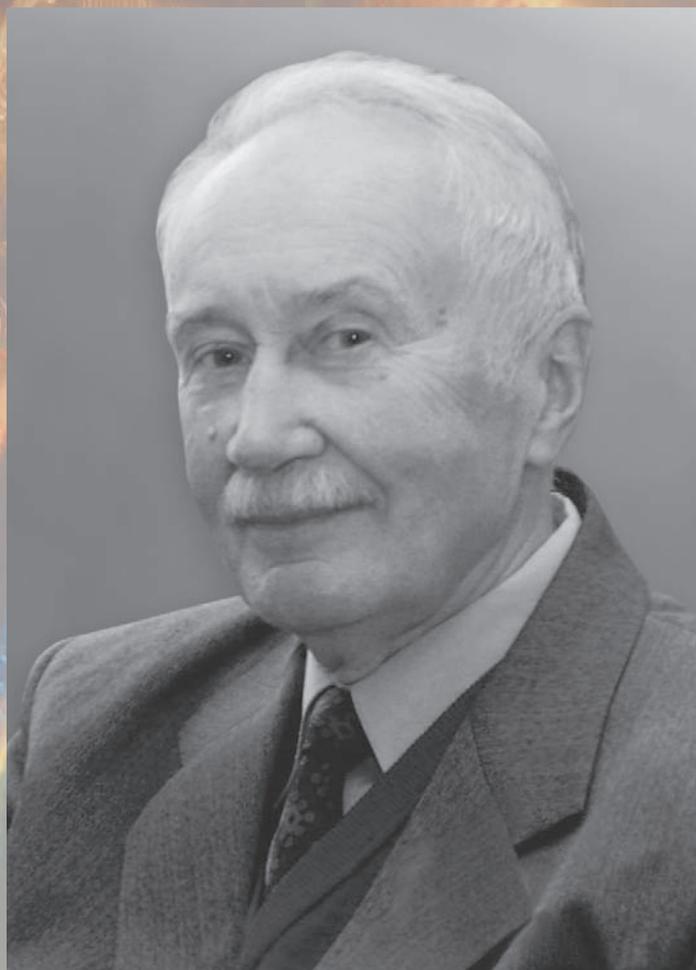
Том 35, № 1, 2025



COVID-19 и интерстициальные заболевания легких

Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации

Вейп-ассоциированное повреждение легких



# МУКОВИСЦИДОЗ

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ  
СОСТОЯНИЕ, ТРЕБУЮЩЕЕ  
СВОЕВРЕМЕННОЙ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ<sup>1</sup>

МВ — наследственное заболевание, развивающееся на фоне дефекта регулятора *CFTR*, а количество вариантов мутаций гена *CFTR* насчитывается около **2 000**<sup>2</sup>



По современным оценкам, **162 428** человек страдают МВ в 94 странах мира<sup>3</sup>

В России общее количество составляет **4 259** пациентов<sup>4</sup>

Ежегодная рождаемость определяется как **1:9000** новорожденных<sup>1</sup>



**КЛЮЧЕВОЙ ОРГАН-МИШЕНЬ — ЛЕГКИЕ<sup>1</sup>**

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<sup>4</sup>



**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МВ**

Путь к полноценной жизни пациентов<sup>1,5,6</sup>

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.

Узнайте больше  
о МВ на  
**Docsfera.ru**



АО «Санофи Россия»  
Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22  
Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
RU-02-2400001 | Дата создания: февраль 2024  
MAT-RU-2400179-1.0-02/24



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

## Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вашему вниманию представлен первый номер журнала «Пульмонология» за 2025 г., насыщенный интереснейшей информацией.

По данным передовой статьи *Н.В. Трушенко и соавт.* «COVID-19 и интерстициальные заболевания легких» отмечено, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции возникали проблемы с дифференциальной диагностикой COVID-19 и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Установлено, что при дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии при COVID-19 важно учитывать совокупность различных характеристик – особенности начала заболевания, клинические данные, изменения по данным компьютерной томографии высокого разрешения, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2.

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой воспалительное и / или фиброзирующее заболевание легких, которое возникает в ответ на повторные ингаляции аэрозольных антигенов широкого спектра. В качестве этиотропных факторов могут выступать антигены грибов, микроорганизмов, животных, птиц, низкомолекулярные неорганические химические вещества, лекарственные препараты. Основу терапии ГП составляют глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты с антифибротическими свойствами. В представленной *С.Н. Авдеевым и соавт.* статье «Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению», написанной по материалам Клинических рекомендаций (2024), освещаются современные сведения об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ГП.

Наиболее частым инфекционным осложнением кардиохирургических операций является нозокомиальная пневмония (НП). Целью пилотного одноцентрового проспективного рандомизированного исследования *Т.П. Калашиниковой и соавт.* «Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций» явилась оценка эффективности и безопасности многократных ингаляций NO в концентрации 200 ppm для лечения НП, развившейся после кардиохирургического вмешательства. Продемонстрировано, что терапия NO у пациентов с НП после кардиохирургических вмешательств является безопасной, приводит к сокращению сроков лечения антибактериальными препаратами, снижению частоты смены схем стандартной антибактериальной терапии, улучшению оксигенации, более быстрой реверсии лабораторных маркеров воспаления. Полученные данные могут служить предпосылкой применения NO для лечения НП у кардиохирургических больных.

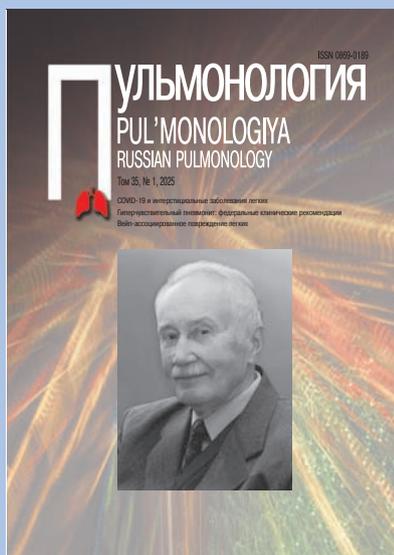
Повреждение легких, связанное с курением электронных сигарет (ЭС) / вейпов (*E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury – EVALI*), является относительно новым заболеванием, сложным для дифференциальной диагностики, поскольку имитирует клинико-патологическую картину различных легочных заболеваний. Проблема курения ЭС особенно значима для подростков, которые в целом являются крайне «неотзывчивыми» на заботу о здоровье со стороны родителей и детских врачей. Целью работы *С.А. Царьковой и соавт.* «Повреждение легких, связанное с употреблением электронных сигарет (EVALI) – диагноз исключения» явилась демонстрация клинического наблюдения вейп-ассоциированного поражения легких у девочки 15 лет. Продемонстрирована значимость качественного сбора анамнеза болезни для своевременного установления диагноза EVALI-синдром, который в настоящее время является диагнозом исключения и требует участия целого ряда специалистов.

Целью работы *Л.В. Шогеновой, А.Г. Чучалина* «Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении» явился анализ работы инновационного медицинского подразделения, осуществляющего диагностические (изучение микроциркуляции, окислительного стресса, 6-МШТ, анализ газов выдыхаемого воздуха и др.) и лечебные функции (терапия медицинскими газами). Особенностью новой организационной модели является возможность сочетанного применения различных медицинских газов в широком диапазоне клинических ситуаций. В современной клинической практике лечение медицинскими газами находит применение в пульмонологии, педиатрии, кардиологии и кардиохирургии, неврологии, травматологии, военной медицине, урологии, репродуктивной, спортивной и эстетической медицине. По мнению авторов, модель респираторного салона может представлять большой интерес для лечебно-профилактических учреждений на различных этапах оказания медицинской помощи, включая амбулаторную, стационарную, при реабилитации пациентов.

Надеемся, что представленная информация будет полезна в Вашей ежедневной работе.

Главный редактор  
журнала «Пульмонология»

А.Г. Чучалин



Алексей Николаевич Кокосов  
(1930–2017). Фотопортрет  
Описание см. на стр. 134

### Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского  
респираторного общества

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

Решением Президиума Высшей аттестационной  
комиссии Министерства образования  
и науки Российской Федерации журнал  
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов и изданий,  
в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертации  
на соискание ученой степени доктора  
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

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

Адрес редакции: 115054, Москва,  
Озерковская наб., 50, стр. 1, офис 22,  
редакция журнала «Пульмонология»  
тел.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 07.02.2025

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

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджикидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2025

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

## Содержание

### Передовая статья

Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Гордеева А.А., Панина У.В., Бабаян Ф.З., Авдеев С.Н.  
COVID-19 и интерстициальные заболевания легких ..... 7

### Клинические рекомендации

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., Демко И.В., Илькович М.М., Кияйкин М.Ф.,  
Лещенко И.В., Орлова Г.П., Самсонова М.В., Титова О.Н., Трушенко Н.В.,  
Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Федотов В.Д., Черяев А.Л., Черняк Б.А.,  
Чикина С.Ю., Шмелев Е.И.  
Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению ..... 16

### Оригинальные исследования

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н.  
Спектральная туссофонобарография – метод контроля над эффективностью  
лечения кашля у больных COVID-19 ..... 42

Дельмаева Х.С., Мухина Н.В., Комарова И.С., Неклюдова Г.В., Метальников А.А.,  
Авдеев С.Н., Рачина С.А., Соколов А.А., Ананичева Н.А., Мирзахамидова С.С.  
Комплексная оценка состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы  
и психоэмоциональных нарушений у взрослых пациентов, перенесших  
COVID-19 ..... 49

Калашишкова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Арсеньева Ю.А., Тё М.А.,  
Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Авдеев С.Н., Козлов Б.Н., Бощенко А.А.  
Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении  
нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических  
операций ..... 61

Кирюхина Л.Д., Кокорина Е.В., Яблонский П.К.  
Параметры импульсной осциллометрии и диффузионная способность  
легких у больных туберкулезом легких: есть ли взаимосвязь? ..... 75

### Обзоры

Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н.  
«Навигатор» по хронической обструктивной болезни легких –  
инновационный инструмент для врача и пациента ..... 86

Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И.  
Роль рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) в патогенезе  
бронхиальной астмы ..... 95

### Заметки из практики

Маменко И.С., Васильев И.В., Викулова И.В., Новицкая Т.А., Ушков А.Д.,  
Яблонский П.К.  
Остеохондропластическая трахеобронхопатия: современные методы  
диагностики ..... 102

Царькова С.А., Лещенко И.В., Иванова А.И., Липина В.Р., Царева Ж.А.  
Повреждение легких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI):  
диагноз исключения ..... 110

### Организация здравоохранения

Шогонова Л.В., Чучалин А.Г.  
Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении ..... 118

### Клинические задачи

Бобков Е.В., Бродская О.Н., Грипас Д.Ю.  
Пациент с кровохарканьем и поражением почек: клиническая задача ..... 125

### Юбилей

Александр Григорьевич Чучалин. К 85-летию со дня рождения ..... 130

### Памяти ученого

Памяти Алексея Николаевича Кокосова ..... 134

Ответ на клиническую задачу ..... 135

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология»  
в 2024 году ..... 138

# Contents

## Editorial

- Trushenko N.V., Levina Yu.A., Gordeeva A.A., Panina U.V., Babayan F.Z., Avdeev S.N.*  
COVID-19 and interstitial lung diseases ..... 7

## Clinical guidelines

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vigel A.A., Demko I.V., Ilkovich M.M., Kinyaikin M.F., Leshchenko I.V., Orlova G.P., Samsonova M.V., Titova O.N., Trushenko N.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Fedotov V.D., Cherniaev A.L., Chernyak B.A., Chikina S.Yu., Shmelev E.I.*  
Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis ..... 16

## Original studies

- Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N.*  
Spectral tussophonobarography as a method for monitoring the effectiveness of cough treatment in patients with COVID-19 ..... 42
- Delmaeva Kh.S., Mukhina N.V., Komarova I.S., Necludova G.V., Metalnikov A.A., Avdeev S.N., Rachina S.A., Sokolov A.A., Ananicheva N.A., Mirzakhamidova S.S.*  
Comprehensive evaluation of the respiratory system, cardiovascular system, and psychoemotional disorders in post-COVID-19 adult patients ..... 49
- Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Arseneva Yu.A., Tyo M.A., Churilina E.A., Svirko Yu.S., Avdeev S.N., Kozlov B.N., Boshchenko A.A.*  
High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures ..... 61
- Kiryukhina L.D., Kokorina E.V., Yablonskiy P.K.*  
Impulse oscillometry parameters and diffusing capacity of the lung in patients with pulmonary tuberculosis: is there an inter-relationship? ..... 75

## Reviews

- Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N.*  
«COPD Navigator» – an innovative tool for doctor and patient ..... 86
- Sorokina L.N., Mineev V.N., Pavlova A.S., Trofimov V.I.*  
The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma ..... 95

## Clinical cases

- Mamenko I.S., Vasilev I.V., Vikulova I.V., Novitskaya T.A., Ushkov A.D., Yablonskiy P.K.*  
Osteochondroplastic tracheobronchopathy: modern diagnostic methods ..... 102
- Tsarkova S.A., Leshchenko I.V., Ivanova A.I., Lipina V.R., Tsareva Z.A.*  
E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury (EVALI): a diagnosis of exclusion ..... 110

## Healthcare management

- Shogenova L.V., Chuchalin A.G.*  
Respiratory salon as a new organizational model in healthcare ..... 118

## Clinical challenges

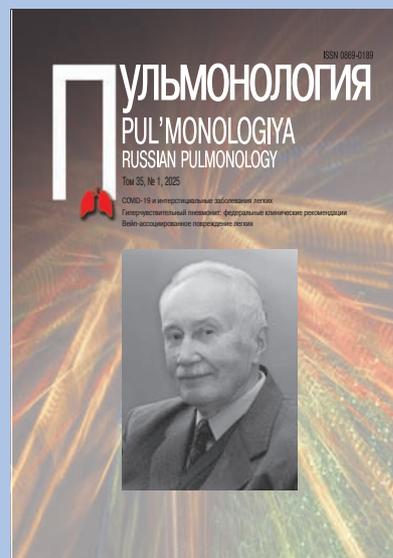
- Bobkov E.V., Brodskaya O.N., Gripas D.Yu.*  
A patient with hemoptysis and kidney damage: clinical challenge ..... 125

## Anniversaries

- Aleksandr G. Chuchalin. To the 85<sup>th</sup> birthday ..... 130

## In memory of the scientist

- Memory of Aleksey N. Kokosov ..... 134
- Answer to the challenge ..... 135
- Author index of articles published in the “Pulmonology” journal in 2024 ..... 138



Aleksey N. Kokosov (1930 – 2017).  
Photo portrait  
Description see page 134

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

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 07.02.2025

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, 2025

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)

**Arshang 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 RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# COVID-19 и интерстициальные заболевания легких

Н.В.Трушенко<sup>1,2</sup>, Ю.А.Левина<sup>1</sup> ✉, А.А.Гордеева<sup>1</sup>, У.В.Панина<sup>1</sup>, Ф.З.Бабаян<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

## Резюме

На основании данных, полученных в период пандемии COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), выявлены проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), в первую очередь – ранее не диагностированными, которые возникли впервые или в стадии обострения. Вирусные инфекции являются фактором риска развития и обострения ИЗЛ. При COVID-19 острое повреждение легких протекает с развитием воспалительных изменений в легочном интерстиции, которые могут привести к формированию фиброзных изменений. На текущий момент проблема ИЗЛ и COVID-19 остается крайне актуальной, учитывая сложности дифференциальной диагностики острой фазы COVID-19, изменений в период пост-COVID-19 и различных нозологических форм ИЗЛ, а также существенное влияние COVID-19 на течение уже установленного ИЗЛ. **Целью** настоящего обзора явилось освещение особенностей дифференциальной диагностики ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также исследование влияния COVID-19 на течение ИЗЛ. **Заключение.** При дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, важно учитывать совокупность различных характеристик – особенности начала заболевания, клинические данные, изменения по данным компьютерной томографии высокого разрешения, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, SARS-CoV-2, COVID-19, дифференциальная диагностика.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Трушенко Н.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Трушенко Н.В., Левина Ю.А., Гордеева А.А., Панина У.В., Бабаян Ф.З., Авдеев С.Н. COVID-19 и интерстициальные заболевания легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 7–15. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4499

# COVID-19 and interstitial lung diseases

Natalia V. Trushenko<sup>1,2</sup>, Yuliia A. Levina<sup>1</sup> ✉, Anastasia A. Gordeeva<sup>1</sup>, Uliana V. Panina<sup>1</sup>, Fenya Z. Babayan<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> 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

Challenges in the differential diagnosis of SARS-CoV-2-induced viral pneumonia and interstitial lung diseases (ILD), especially those that were previously undiagnosed, newly-onset or acute, have been identified based on data from the COVID-19 pandemic. Viral infections are known to be a risk factor for the development and exacerbation of ILD. In COVID-19, acute lung injury occurs with the development of inflammatory changes in the pulmonary interstitium, which may lead to the fibrotic formation of the lung tissue. Currently, the problem of ILD and COVID-19 remains extremely urgent, given the difficulties in differential diagnosis of the acute phase of COVID-19, post-COVID-19 changes, and various nosological forms of ILD, and the significant impact of COVID-19 on the course of an underlying ILD. **The aim** of this review was to highlight the features of the differential diagnosis of ILD and viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, and to investigate the impact of COVID-19 on the course of ILD.

**Conclusion.** The differential diagnosis of ILD and COVID-19 viral pneumonia should consider a combination of features of the disease onset, clinical findings, changes on high-resolution computed tomography (HRCT), laboratory data, and identification of SARS-CoV-2.

**Key words:** interstitial lung diseases, SARS-CoV-2, COVID-19, differential diagnosis.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

© Trushenko N.V. et al., 2025

For citation: Trushenko N.V., Levina Yu.A., Gordeeva A.A., Panina U.V., Babayan F.Z., Avdeev S.N. COVID-19 and interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 7–15 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4499

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления или развитием фиброза в легочной паренхиме. Существует множество потенциальных этиологических факторов, которыми обусловлено развитие ИЗЛ, включая системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), профессиональные или экологические воздействия, лекарственные препараты, лучевую терапию, а также вирусные инфекции [1].

COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (*S*evere *A*cute *R*espiratory *S*ndrome *C*orona*V*irus 2), при котором преобладает поражение легочной ткани. В начале пандемии COVID-19 заболевание было связано с высоким риском летальности для значительного числа пациентов, но за 3 года борьбы с SARS-CoV-2 были разработаны стратегии лечения и вакцины, что смогло перевести COVID-19 в плоскость управляемых заболеваний.

Однако поскольку у ряда пациентов COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), часто способствует прогрессированию хронических заболеваний дыхательной системы и может приводить к формированию стойких изменений легочной паренхимы, следует признать, что COVID-19 по-прежнему требует пристального внимания врачей-пульмонологов [1].

В условиях пандемии COVID-19 стало очевидно, что существуют определенные трудности в дифференциальной диагностике между ИЗЛ и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Особенно сложно дифференцировать COVID-19 и некоторые типы впервые возникших или обострения ранее существовавших ИЗЛ [2]. Кроме того, следует учитывать, что вирусные инфекции рассматриваются как триггерные факторы развития ИЗЛ и риска их обострения [3].

Целью данного обзора явилось освещение особенностей дифференциальной диагностики ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, а также исследование влияния COVID-19 на течение ИЗЛ.

## Дифференциальная диагностика COVID-19 и интерстициальных заболеваний легких

Непродуктивный кашель и одышка являются основными клиническими симптомами у пациентов с ИЗЛ, а при организующейся пневмонии и острой интерстициальной пневмонии часто встречаются лихорадка и быстрое прогрессирование симптомов заболевания [4, 5]. Кроме того, у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ (СЗСТ-ИЗЛ), часто наблюдается лихорадка с внелегочными проявлениями, такими как поражение кожи, костно-мышечной системы и почек [6]. При наличии указанных клинических проявлений при ИЗЛ дифференциальная диагностика данных заболеваний с COVID-19 существенно затруднена.

В настоящее время считается, что COVID-19 приводит к острому поражению легких и воспалительным

изменениям в легочном интерстиции с возможным последующим формированием легочного фиброза (ЛФ). Также обсуждается широкая распространенность постковидного синдрома, который характеризуется длительным сохранением таких симптомов, как слабость, одышка и персистирующий кашель [7]. Так, по данным крупного проспективного когортного исследования *D. Munblit et al.* при анализе состояния пациентов, перенесших COVID-19 ( $n = 2\,649$ ), выявлено, что через 6–8 мес. после выписки из стационара примерно у 50 % наблюдались стойкие симптомы, самыми распространенными из которых являлись хроническая слабость (25 %) и респираторные проблемы (17,2 %), что может имитировать картину ИЗЛ и приводить к сложностям при дифференциальной диагностике [8].

Вероятность наличия у пациента COVID-19 увеличивается при соответствующем эпидемиологическом анамнезе, остром начале заболевания, наличии таких симптомов, как лихорадка, общая слабость и миалгия, признаки поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, для COVID-19 типичны лейкопения, лимфопения, значительное повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и ферритина [2].

С точки зрения лабораторной диагностики имеет значение определение уровня аутоантител для верификации СЗСТ-ИЗЛ, однако следует учитывать, что повышение уровня биомаркеров СЗСТ описано у ряда пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6]. В частности, по данным проспективного исследования *D. Gaggiannis et al.* обнаружено, что титры антинуклеарных антител  $\geq 1 : 320$  и / или иммуноблотты экстрагируемых ядерных антител выявлялись у 84,6 % пациентов с COVID-19 и ОРДС, а также у 11,1 % пациентов с COVID-19 без ОРДС ( $p = 0,002$ ) [6].

Следует также помнить о том, что для многих СЗСТ характерно повышение уровня С-реактивного белка и отклонения в клиническом анализе крови. С позиции имидж-диагностики также часто возникает ряд трудностей, т. к. COVID-19 и ИЗЛ могут иметь схожие паттерны.

В типичных случаях изменения по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) при COVID-19 представлены двусторонними мультилобарными участками «матового стекла» с периферическим и / или заднебазальным распределением. На поздних стадиях заболевания также часто встречаются утолщение внутривольковых и межвольковых перегородок, симптом «булыжной мостовой», участки консолидации, дилатация бронхов. У ряда пациентов возможно появление плеврального выпота, лимфаденопатии, симптома «обратного венца» (*halo sign*) [9–12].

Такие изменения по КТВР, как распространенные участки «матового стекла», ретикулярные изменения, участки консолидации и симптомы «обратного венца» (*halo sign*), «булыжной мостовой», а также признаки фиброза являются типичными изменениями при многих ИЗЛ. По этой причине дифференцировать COVID-19 и изменения легких, ассоциированные

с перенесенным ранее COVID-19, и ИЗЛ на основании КТВР-паттерна без данных анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей не всегда возможно.

Таким образом, ключевую роль при дифференциальной диагностики COVID-19 и ИЗЛ играет совокупность целого ряда факторов: характеристика начала заболевания, клинические проявления, паттерн изменений по КТВР, а также лабораторные данные и идентификация SARS-CoV-2 [2].

### Влияние COVID-19 на течение интерстициальных заболеваний легких

Для пациентов с ИЗЛ последствия перенесенного COVID-19 в ряде случаев не ограничиваются только отложенной на время режима изоляции диагностикой и препятствиями в проведении лечения. Принимая во внимание данные об особенностях течения хронических ИЗЛ и COVID-19, можно предположить, что пациенты с предсуществующими ИЗЛ могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2. По данным многих исследований, предшествующие ИЗЛ оказывали неизменно негативное влияние на клиническое течение COVID-19 [1].

Существует несколько возможных причин плохого прогноза COVID-19 при ИЗЛ. Во-первых, предполагается, что у пациентов с ИЗЛ отмечается худший прогноз из-за снижения резерва легких и нарушения газообмена. Кроме того, сообщалось об увеличении экспрессии генов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), а также синтеза интерлейкина (ИЛ)-6 и интерферона 1-го типа в клетках у пациентов с ИЗЛ.

Наконец, у пациентов с ИЗЛ, особенно идиопатическим ЛФ (ИЛФ), в альвеолярном эпителии отмечается высокий уровень интегринов  $\alpha v\beta 6$ , что ассоциируется с плохим прогнозом; интегрины  $\alpha v\beta 6$  также включают сайт связывания для вируса SARS-CoV-2 [13]. Этими данными также можно объяснить более неблагоприятный прогноз обострений ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19. Более того, у многих пациентов с COVID-19 отмечаются признаки ОРДС в виде острой дыхательной недостаточности, развивающейся на фоне респираторной вирусной инфекции, при которой требуется респираторная поддержка, чем также обусловлен плохой прогноз заболевания [14].

По данным крупного национального исследования, проведенного в Корее, с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 ( $n = 8\,070$ ), показано, что доля ИЗЛ в значительной степени выше таковой в когорте пациентов с подтвержденным COVID-19 (0,8 % vs 0,4 %; отношение шансов – 2,02; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,54–2,61;  $p < 0,001$ ). При этом у пациентов с COVID-19 и сопутствующими ИЗЛ чаще наблюдалась тяжелая форма COVID-19 по сравнению с таковой у лиц без ИЗЛ (47,8 % vs 12,6 %), а также более высокая смертность (13,4 % vs 2,8 %) (для всех показателей –  $p < 0,001$ ) [15].

Более высокая смертность пациентов с ИЗЛ и тяжелым течением COVID-19 также показана в исследовании

А. K.S. Pruneda et al.; получена статистически значимая разница летальности при COVID-19 в группе пациентов с наличием предшествующего ИЗЛ и без такового диагноза (63 % vs 33 %;  $p = 0,007$ ) [16].

А. Cilli et al. подтверждено, что пациенты с ИЛФ представляют собой группу высокого риска при COVID-19. В исследование были включены пациенты с ИЛФ и COVID-19 ( $n = 46$ ), 24 (52,1 %) из которых нуждались в госпитализации, 16 (66,6 %) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 10 (41,6 %) подверглись инвазивной механической вентиляции легких, 13 (28,2 %) умерли от осложненной COVID-19. Факторами риска летального исхода выступало снижение соотношения показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) и объема альвеолярной вентиляции (VA), длительная кислородная терапия и обнаруженные консолидации по данным КТВР органов грудной клетки (ОГК) ( $p < 0,05$ ) [17].

По данным крупного исследования с участием пациентов с COVID-19 и диагнозом ИЗЛ ( $n = 133\,526$ ) изучалась связь различных типов ИЗЛ и риска летального исхода при COVID-19. Наиболее распространенным ИЗЛ в исследовании стал ИЛФ ( $n = 74\,783$ ), за ним следовали болезнь Шегрена ( $n = 47\,327$ ) и системная склеродермия ( $n = 5\,639$ ) с поражением легких. Установлено, что риск смерти повышен для всех подтипов ИЗЛ (ИЛФ, гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ с ревматоидным артритом), за исключением ИЗЛ, ассоциированного с синдромом Шегрена, при котором общая смертность была ниже таковой в группе сравнения. Наиболее выраженная тенденция к увеличению риска летального исхода наблюдалась при ИЛФ и ИЗЛ при системной склеродермии [18].

Следует учитывать, что вирусные инфекции являются одной из вероятных причин обострений ИЗЛ, существенно ухудшающих прогноз пациентов, особенно при наличии паттерна обычной интерстициальной пневмонии [19, 20]. При этом из-за сходства клинических проявлений и рентгенологических изменений тяжелую вирусную пневмонию сложно отличить от обострения ИЗЛ [21, 22].

По данным мультицентрового обсервационного исследования ( $n = 137$ ), проведенного в Испании, выявлена значительно более высокая частота клинического ухудшения, при котором потребовалась госпитализация, у пациентов с ИЗЛ и инфекцией COVID-19, по сравнению с таковой у пациентов без COVID-19 (55 % vs 11 % соответственно;  $p = 0,002$ ). Кроме того, скорректированный риск летального исхода оказался наиболее высоким у пациентов с ИЛФ по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и другими ИЗЛ [23].

В другом ретроспективном исследовании с участием 102 пациентов показано, что после перенесенного COVID-19 отмечалось значимое увеличение распространенности изменений по КТВР (по оценке количественным методом по Warrick) и прогрессирование фибротических изменений, особенно в группе пациентов с ИЛФ [24].

По результатам мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного в Японии, про-

анализированы данные пациентов с обострением ИЗЛ, госпитализированных в 134 стационара, при этом разницы в общем количестве госпитализаций за 2019 ( $n = 894$ ) и 2020 ( $n = 854$ ) годы не выявлено, однако показано, что в 2020 г. обострения, связанные с COVID-19, имели значительно худший прогноз по сравнению с обострениями, не связанными с COVID-19, в отношении как 30-дневной ( $p = 0,0071$ ), так и 90-дневной ( $p < 0,0001$ ) летальности [13].

### Интерстициальные изменения в легких после перенесенного COVID-19

Общеизвестно, что после ОРДС может развиваться не прогрессирующий ЛФ со стойкими функциональными и рентгенологическими изменениями [25], в т. ч. из-за вентилятор-ассоциированного повреждения легких [26]. Среди факторов риска выделяются возраст, тяжесть вирусной пневмонии и продолжительность искусственной вентиляции. Отличительной чертой постковидного состояния является то, что для развития фиброза наличие ОРДС или искусственной вентиляции в анамнезе необязательно [27].

Хотя различные респираторные вирусные инфекции рассматриваются как фактор риска развития ЛФ, молекулярные механизмы, составляющие основу формирования ЛФ после вирусных инфекций, до сих пор до конца не изучены [1].

При попадании SARS-CoV-2 в дыхательные пути белки-шипы на поверхности вируса связываются с рецепторами АПФ-2 клеток хозяина. Альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа являются одним из типов клеток, экспрессирующих рецепторы АПФ-2, и становятся клетками-мишенями для инфицирования SARS-CoV-2. Рецепторы АПФ-2 являются регуляторами ренин-ангиотензиновой системы. АПФ-2 преобразует ангиотензин I (АТ-I) в ангиотензин II (АТ-II), который обладает провоспалительными и профибротическими свойствами посредством активации различных сигнальных путей, таких как трансформирующий фактор роста- $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ), IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), IL-6, -8 [28, 29].

Помимо рецепторов АПФ-2, SARS-CoV-2 может инфицировать клетки хозяина и через другие рецепторы, такие как интегрины  $\alpha\beta3$  и -6. Интегрин  $\alpha\beta6$  способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты и эпителиально-мезенхимальному переходу, опосредованному TGF- $\beta_1$ , что занимает центральную роль в патогенезе ИЛФ [30]. Таким образом, связывание SARS-CoV-2 с этими интегринными может стать триггером фиброгенеза.

TGF- $\beta$  является одним из профибротических медиаторов, секретируемых поврежденными, а также эндотелиальными клетками и активированными воспалительными клетками, и играет центральную роль в патогенезе ЛФ. Он способствует миграции и накоплению фибробластов в поврежденном участке, рекрутированию циркулирующих фиброцитов, дифференцировке эпителиальных и эндотелиальных клеток через эндотелиально-мезенхимальный пере-

ход. TGF- $\beta$  также вызывает активацию и пролиферацию фибробластов, их дифференцировку в миофибробласты и отложение внеклеточного матрикса, что приводит к повреждению базальной мембраны и аномальной репарации [31].

Окислительный стресс рассматривается как еще одна причина повреждения альвеолярных эпителиальных клеток в контексте COVID-19. Гипероксия способствует выработке активных форм кислорода в митохондриях. Активные формы кислорода активируют TGF- $\beta$ , что в свою очередь запускает дифференцировку фибробластов. С другой стороны, гипоксия также может вызывать ЛФ через эпителиально-мезенхимальный переход, индуцируемый гипоксия-индуцибельным фактором-1 $\alpha$  [32]. Таким образом, избыточная оксигенация, особенно во время механической вентиляции легких, а также гипоксия, вызванная пневмонией у тяжелых пациентов с COVID-19, могут способствовать формированию ЛФ.

При анализе морфологической картины изменений в легких после перенесенной COVID-19 по результатам исследования *К.Е. Konopka et al.* наиболее частым паттерном стала обычная интерстициальная пневмония. По данным морфологического заключения в некоторых случаях наблюдалась десквамативная интерстициальная пневмония, острая и организующаяся бронхопневмония или отсутствие отклонений морфологической картины [33].

По данным некоторых исследований, самые ранние КТ-признаки, характерные для ЛФ, обнаруживаются спустя 3 нед. после перенесенного COVID-19. Степень выраженности изменений различается в зависимости от тяжести острого периода заболевания [34, 35].

У 55 (71 %) пациентов, перенесших COVID-19, *Y.M. Zhao et al.* выявлены ретикулярные изменения в легких [36]. По данным *Q. Hu et al.*, у 35 % пациентов были отмечены ретикулярные изменения через 2 нед. после дебюта COVID-19 [37]. В том же исследовании приводятся данные пациентов, у которых в течение 1 мес. после COVID-19 отмечалось значительное уменьшение выраженности изменений по данным КТВР. Однако у 54 % пациентов через 1 мес. после клинического выздоровления отмечались визуализируемые интерстициальные изменения в легких, среди которых наиболее часто встречались участки ретикулярных изменений отдельно и / или в сочетании фокальными / мультифокальными участками «матового стекла» [37, 38].

По данным *Y. Wang et al.* наиболее типичным КТ-паттерном среди пациентов с пост-COVID-19 являлась организующаяся пневмония в сочетании с ретикулярными изменениями, которые чаще всего самостоятельно регрессировали с течением времени [39]. Сообщается, что данные изменения не патогномичны для поражения легких при COVID-19 и встречаются при других вирусных пневмониях. Так, аналогичная картина может наблюдаться и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом А субтипа H1N1 [40].

По данным проспективного продольного исследования *X.Han et al.* показано, что за 6 мес. наблюдения после начала заболевания у 40 (35 %) из 114 выживших пациентов с COVID-19 тяжелой формы наблюдались фиброзоподобные изменения в легких [41]. При наблюдении в течение 1 года 9 из 62 (15 %) участников испытывали одышку при нагрузке, у 7 (78 %) из которых отмечены фиброзные изменения по данным КТВР ОГК. У 13 из 53 (25 %) отмечалось снижение  $DL_{CO}$ , особенно среди пациентов с признаками ЛФ по данным КТВР (11 (85 %) из 13) [42].

По данным ряда исследований оценивалась КТ-картина остаточных изменений в легочной ткани через определенные промежутки времени после перенесенной тяжелой пневмонии COVID-19. Так, *E.Varatella et al.* отмечено, что через 3 мес. после выписки из стационара наиболее частыми находками по данным КТВР являлись линейные ателектазы (84 %), участки «матового стекла» (75 %), ретикулярные изменения (34 %) с симметричным распределением преимущественно в нижних долях легких. В частности, в течение 1 года наблюдения у большинства обследованных наблюдалось улучшение рентгенологических показателей [43].

Более тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с отклонениями на КТВР через 3 мес. Однако признаки ЛФ наблюдались лишь у небольшого числа пациентов. В течение 1 года наблюдения в большинстве случаев происходило улучшение рентгенологической картины [44].

В ретроспективном когортном исследовании с участием ( $n = 405$ ) пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, оценивались КТ-характеристики остаточных изменений в легких через 5–7 мес. после тяжелой пневмонии. У 225 (55,6 %) пациентов не выявлено патологии по данным КТВР, в то время как у 152 (37,5 %) пациентов были обнаружены нефибротические, у 18 (4,4 %) – фибротические, у 10 (2,5 %) – поствентиляционные изменения (рубцовая эмфизема и бронхоэктазы в передних отделах верхних долей). Среди нефибротических изменений наиболее часто встречались участки «матового стекла», напоминающие нефибротическую неспецифическую интерстициальную пневмонию с признаками организуемой пневмонии или без таковых. Наиболее частыми признаками фиброзного процесса являлись субплевральные ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и участки «матового стекла», напоминающие фиброзную картину неспецифической интерстициальной пневмонии [45].

В исследовании UKILD проанализирована частота поражения легких в постковидный период. Установлено, что у 79,4 % пациентов остаточные изменения в легких превышали 10 % в среднем через 113 дней после выписки. По данным КТВР преобладали участки «матового стекла» – в среднем 25,5 % случаев, в то время как ретикулярные изменения выявлялись в 15,1 % случаев. У 33 пациентов минимум через 90 дней проведена повторная КТ: при повторной визуализации распространенность ретикулярных изменений и зон

«матового стекла» существенно не изменилась. Риск остаточных аномалий легких был выше у мужчин и лиц старше 60 лет, а также у пациентов с тяжелым течением COVID-19, снижением  $DL_{CO} < 80\%$ <sup>долж.</sup> и наличием изменений легочной ткани по данным рентгенологического исследования ОГК [46].

*Y.Huang et al.* показано, что у 75 % пациентов после перенесенного COVID-19 тяжелого течения в течение 30 дней наблюдения отмечалось снижение показателей функции дыхания, в первую очередь –  $DL_{CO}$ . При этом снижение  $DL_{CO}$  имело положительную корреляционную связь с изменениями легочной паренхимы по данным КТВР и зависело от тяжести острого периода COVID-19 [47].

Исследования большей продолжительности могут помочь отследить динамику изменений при развитии ИЗЛ, ассоциированных с пост-COVID-19. Длительность наблюдения одного из таких проспективных исследований с участием пациентов, перенесших COVID-19 ( $n = 83$ ), составила 12 мес. У большинства пациентов улучшилась функция легких, однако через 12 мес. у  $1/3$  из них показатель  $DL_{CO}$  составил  $< 80\%$ , а показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 80\%$  – в 11 % случаев. Через 3 мес. остаточные КТ-изменения наблюдались у 65 % пациентов, при этом в 78 % случаев выявлены участки «матового стекла», в 34 % – утолщение перегородок, в 33 % – ретикулярные изменения. Через 9 мес. у 20 % пациентов сохранялись изменения по данным КТВР, но ни у одного из них не выявлено установленного диагноза фиброзное ИЗЛ и прогрессирования изменений. Преобладающим паттерном изменений оставались участки «матового стекла», а в период между 9-м и 12-м месяцами дальнейшего улучшения не наблюдалось [48].

*J.H.Lee et al.* выполнен метаанализ 30 из 18 062 исследований, посвященных изучению распространенности легочных последствий COVID-19 с учетом функциональных показателей и КТВР ОГК, проведенных не менее чем через 6 мес. после первичной перенесенной инфекции. У значительного числа лиц, переживших COVID-19, наблюдались хронические легочные осложнения в рамках постковидного периода. Наиболее частым отклонением явилось нарушение  $DL_{CO}$ : общая распространенность составила 35 % (95%-ный ДИ – 30–41 %), спустя 6 мес. после перенесенного COVID-19 снижение  $DL_{CO}$  составило 39 % (95%-ный ДИ – 34–45 %), а через 12 мес. –  $\leq 31\%$  (95%-ный ДИ – 21–40 %), при этом разница не была статистически значимой ( $p = 0,115$ ). Нарушение легочной функции по рестриктивному типу, выражающееся в снижении ФЖЕЛ, встречалось реже (суммарная распространенность – 8 %; 95%-ный ДИ – 6–11 %), однако его распространенность была ниже в 12-месячном наблюдении по сравнению с таковой при 6-месячном наблюдении (95%-ный ДИ – 3–7 %) vs 13 % (95%-ный ДИ – 8–19 %);  $p = 0,006$ ). При последующем проведении КТВР ОГК общая распространенность персистирующих изменений в виде зон «матового стекла» и КТ-признаков ЛФ составила 34 % (95%-ный ДИ – 24–44 %) и 32 % (95%-ный ДИ –

23–40 %) соответственно, и эта распространенность не уменьшалась с течением времени [49].

По результатам метаанализа 21 исследования и данных 1 854 пациентов установлена высокая распространенность патологии легких по данным КТВР ОГК в течение 1 года после перенесенного COVID-19. Наиболее частым паттерном (2,4–67,7 %) являлось наличие «матового стекла», в то время как распространенность тракционных бронхоэктазов составила 1,6–25,7 %, «сотовое легкое» встречалось еще реже (0–1,1 %) [50].

Стоит отметить, что на сегодняшний день невозможно утверждать о необратимости изменений после перенесенного COVID-19 в связи с отсутствием данных о продолжительном наблюдении за пациентами после выписки из стационара. Показано также, что изменения по КТВР в зонах поражения в острой фазе COVID-19 подлежат значительному регрессу с течением времени [51, 52]. Основу классификации КТ-изменений после перенесенного COVID-19, вероятно, должен составлять доминирующий КТ-паттерн: преобладание «матового стекла», сочетание матового стекла и фибротических изменений, преобладание фибротических изменений (ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов, формирование «сотового легкого») [53].

На рис. 1–3 представлены результаты КТВР из личного архива авторов. На снимках наглядно проиллюстрирована гетерогенность интерстициальных изменений легких спустя 3–6 мес. после перенесенного COVID-19.

К основным предикторам развития интерстициальных изменений в легких после перенесенного COVID-19 относятся пожилой возраст, сопутствующие тяжелые хронические заболевания, длительная госпитализация и необходимость в респираторной поддержке, а также анамнез злоупотребления алкоголем и длительный стаж курения [54]. Тяжесть интерстициальных изменений в легких и вероятность

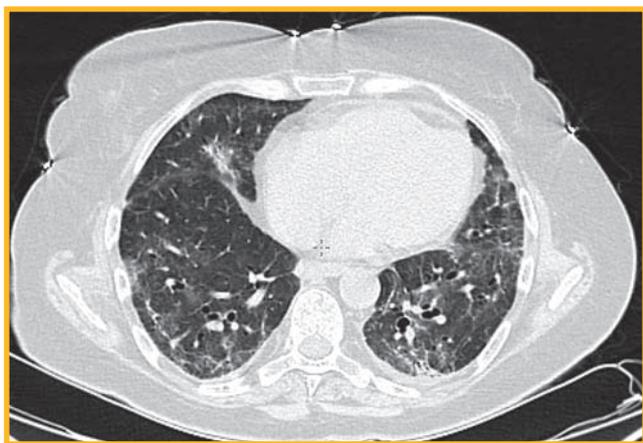


Рис. 1. Пациентка С. 1952 года рождения спустя 4 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: участки «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями

Figure 1. Patient S., born in 1952, 4 months post severe COVID-19. Chest computed tomography, axial section: areas of ground-glass opacities in combination with reticular abnormalities

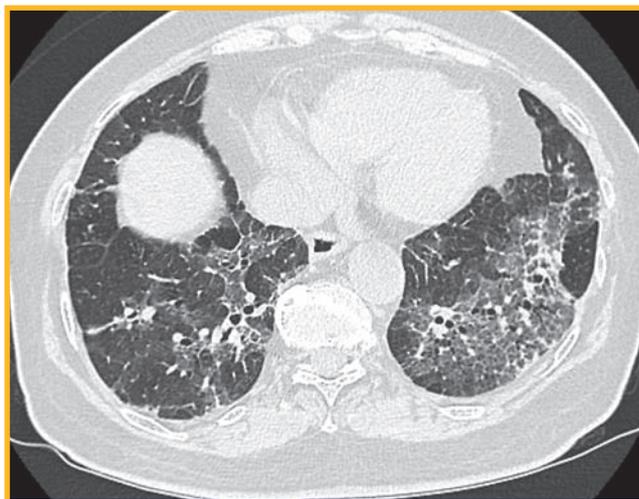


Рис. 2. Пациентка Ч. 1948 года рождения спустя 3 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: участки матового стекла, симптом «булыжной мостовой»

Figure 2. Patient C., born in 1948, 3 months post severe COVID-19. Chest computed tomography, axial section: areas of ground-glass opacities, “crazy paving” pattern

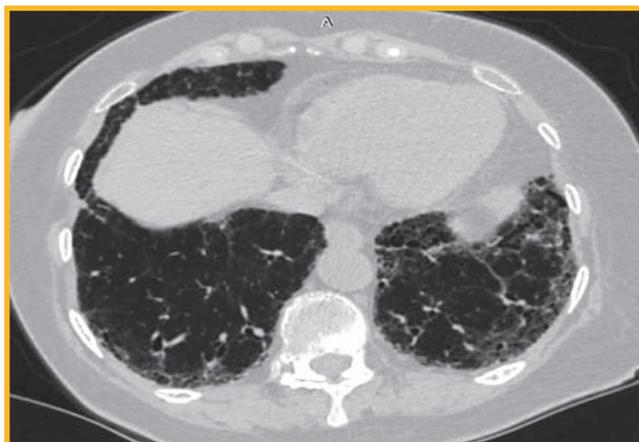


Рис. 3. Пациентка К. 1960 года рождения спустя 6 мес. после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы

Figure 3. Patient K. born in 1960, 6 months after suffering from severe COVID-19. Computed tomography of the chest organs, axial section: reticular changes, traction bronchiectasis

развития ЛФ напрямую зависели от объема поражения легочной паренхимы и выраженности системной воспалительной реакции в острую фазу COVID-19 [55]. Так, высокий уровень IL-6 на фоне COVID-19, может служить предиктором развития ЛФ при последующем наблюдении [56].

Без ответа на текущий момент остается следующий важный вопрос: насколько результаты наблюдений за первыми пациентами, перенесшими инфицирование более вирулентными штаммами, можно экстраполировать на новых больных COVID-19? Учитывая значимое снижение тяжести клинических проявлений и риска летального исхода COVID-19 в последнее время, вероятно, что распространенность ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19, существенно снизится.

## Заключение

Проблема ИЗЛ и COVID-19 остается крайне актуальной на текущий момент, учитывая сложности дифференциальной диагностики острой фазы COVID-19, изменений в постковидном периоде и различных нозологических форм ИЗЛ, а также существенное влияние COVID-19 на течение основного заболевания у пациентов с уже установленным диагнозом ИЗЛ. При дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, важно учитывать совокупность различных характеристик: особенности начала заболевания, клинические данные, изменения по данным КТВР, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2. Наиболее часто после перенесенного COVID-19 по данным КТВР в легких обнаруживаются ретикулярные изменения и участки «матового стекла». На сегодняшний день невозможно утверждать, что изменения после перенесенного COVID-19 необратимы, однако по данным ряда исследований показано, что изменения на КТВР в зонах поражения в острую фазу COVID-19 подлежат значительному регрессу с течением времени.

## Литература / References

- Fukihara J., Kondoh Y. COVID-19 and interstitial lung diseases: A multifaceted look at the relationship between the two diseases. *Respir. Investig.* 2023; 61 (5): 601–617. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.05.007.
- Ren Y.H., Wang S.Y., Liu M. et al. [When COVID-19 encounters interstitial lung disease: challenges and management]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (8): 633–638. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200315-00339 (in Chinese).
- Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (12): 1614–1616. DOI: 10.1164/rccm.202010-3918ED.
- Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. *Q. J. Med.* 1983; 52 (207): 382–394. Available at: <https://europepmc.org/article/med/6647749>
- Vourlekis J.S. Acute interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (4): 739–747. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.07.001.
- Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Front. Immunol.* 2020; 11: 587517. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587517.
- Wild J.M., Porter J.C., Molyneaux P.L. et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK interstitial lung disease-long COVID study (UKILD-long COVID). *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e001049. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001049.
- Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (9): 1107–1120. DOI: 10.1111/cea.13997.
- Li Y., Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (6): 1280–1286. DOI: 10.2214/AJR.20.22954.
- Xu X., Yu C., Zhang L. et al. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020; 47 (5): 1022–1023. DOI: 10.1007/s00259-020-04720-2.
- Song F., Shi N., Shan F. et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 210–217. DOI: 10.1148/radiol.2020020274.
- Li X., Zeng X., Liu B., Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 12; 2 (1): e200026. DOI: 10.1148/ryct.202000026.
- Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir. Investig.* 2021; 59 (5): 675–678. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.06.007.
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780. / Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V., et al. [Risk factors for the early development of septic shock in patients with severe COVID-19]. *Terapevicheskii arhiv.* 2020; 92 (11): 17–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000780 (in Russian).
- Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (6): 2004125. DOI: 10.1183/13993003.04125-2020.
- Pruneda A.K.S., Barreto-Rodríguez J.O., Selman M. et al. Mortality in patients with interstitial lung diseases hospitalized by severe or critical COVID-19. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 388. DOI: 10.1186/s12890-023-02697-w.
- Cilli A., Hanta I., Uzer F. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with IPF: a multi-center retrospective study. *Respir. Med. Res.* 2022; 81: 100900. DOI: 10.1016/j.resmer.2022.100900.
- Zhao J., Metra B., George G. et al. Mortality among patients with COVID-19 and different interstitial lung disease subtypes: a multi-center cohort study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (8): 1435–1437. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202202-137RL.
- Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Saraya T., Kimura H., Kurai D. et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir. Med.* 2018; 136: 88–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.003.
- Lee Y.H., Kim C.H., Lee J. Coronavirus disease 2019 pneumonia may present as an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (7): 3902–3904. DOI: 10.21037/jtd-20-1658.
- Kitayama T., Kitamura H., Hagiwara E. et al. COVID-19 pneumonia resembling an acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern. Med.* 2020; 59 (24): 3207–3211. DOI: 10.2169/internalmedicine.5630-20.
- Martínez-Besteiro E., Molina-Molina M., Gaeta A.M. et al. Impact of COVID-19 infection on patients with preexisting interstitial lung disease: a Spanish multicentre study. *Arch. Bronconeumol.* 2023; 59 (4): 273–276. DOI: 10.1016/j.arbres.2023.01.001.
- Doğan S., Güldiken G.S., Alpaslan B. et al. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography. *Eur. Radiol.* 2023; 33 (7): 4758–4766. DOI: 10.1007/s00330-023-09441-2.
- Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 276–285. DOI: 10.1183/09031936.00196412.
- Cabrera-Benitez N.E., Laffey J.G., Parotto M. et al. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome. *Anesthesiology.* 2014; 121 (1): 189–198. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000264.
- Vijayakumar B., Boustani K., Ogger P.P. et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity.* 2022; 55 (3): 542–556.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.01.017.
- Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (21): 11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
- Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
- Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185. DOI: 10.1073/pnas.0605669103.
- Wermuth P.J., Li Z., Mendoza F.A. et al. Stimulation of transforming growth factor- $\beta$ 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition and tissue fibrosis by endothelin-1 (ET-1): a novel profibrotic effect of ET-1. *PLoS One.* 2016; 11 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0161988.

32. Kinnula V.L., Fattman C.L., Tan R.J., Oury T.D. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 417–422. DOI: 10.1164/rccm.200501-017PP.
33. Konopka K.E., Perry W., Huang T. et al. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies from patients with persistent interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. *EClinicalMedicine.* 2021; 42: 101209. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101209.
34. Li X., Zeng W., Li X. et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 154. DOI: 10.1186/s12967-020-02324-w.
35. Wei J., Yang H., Lei P. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J. Xray Sci. Technol.* 2020; 28 (3): 383–389. DOI: 10.3233/XST-200685.
36. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
37. Hu Q., Guan H., Sun Z. et al. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur. J. Radiol.* 2020; 128: 109017. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.
38. Liu C., Ye L., Xia R. et al. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (10): 1231–1237. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-324OC.
39. Wang Y., Jin C., Wu C.C. et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0240347. DOI: 10.1371/journal.pone.0240347.
40. Cornejo R., Llanos O., Fernández C. et al. Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza. *BMJ Case Rep.* 2010; bcr.02.2010.2708. DOI: 10.1136/bcr.02.2010.2708.
41. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
42. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (3): E438–440. DOI: 10.1148/radiol.2021210972.
43. Baratella E., Ruaro B., Marrochio C. et al. Interstitial lung disease at high resolution CT after SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3985. DOI: 10.3390/jcm10173985.
44. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022; 303 (2): 444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746.
45. Besutti G., Monelli F., Schirò S. et al. Follow-Up CT patterns of residual lung abnormalities in severe COVID-19 pneumonia survivors: a multicenter retrospective study. *Tomography.* 2022; 8 (3): 1184–1195. DOI: 10.3390/tomography8030097.
46. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
47. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
48. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
49. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
50. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023; 308 (1): e230535. DOI: 10.1148/radiol.230535.
51. Meiler S., Poschenrieder F., Mohr A. et al. CT findings in “post-COVID”: residua from acute pneumonia or “post-COVID-ILD”? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2023; 40 (2): e2023024. DOI: 10.36141/svld.v40i2.13983.
52. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2023; 78 (2): 191–201. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
53. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology.* 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
54. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm. Med.* 2020; 2020: 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
55. Wallace W.A., Fitch P.M., Simpson A.J., Howie S.E. Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung – a process and an end point. *Int. J. Exp. Pathol.* 2007; 88 (2): 103–110. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00515.x.
56. Yu M., Liu Y., Xu D. et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020; (6): 746–755. DOI: 10.3348/kjr.2020.0215.

Поступила: 01.03.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: March 01, 2024

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>)

**Левина Юлия Алексеевна** – 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Yulia A. Levina**, 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: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

**Гордеева Анастасия Алексеевна** – 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: gordeeva.anast.aleks@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>)

**Anastasia A. Gordeeva**, 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: gordeeva.anast.aleks@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4781-4645>)

**Панина Ульяна Валерьевна** – студентка 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: [ulya00panina@mail.ru](mailto:ulya00panina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>)  
**Uliana V. Panina**, Student, 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: [ulya00panina@mail.ru](mailto:ulya00panina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>)

**Бабаян Фея Захаровна** – 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); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [fen0993@icloud.com](mailto:fen0993@icloud.com) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>)

**Fenya Z. Babayan**, 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: [fen0993@icloud.com](mailto:fen0993@icloud.com) (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4563-4499>)

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, ведущий 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»; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal 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; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

#### Участие авторов

**Трушенко Н.В.** – научное консультирование, написание и редактирование текста

**Левина Ю.А.** – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

**Гордеева А.А.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Панина У.В.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Бабаян Ф.З.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Авдеев С.Н.** – научное консультирование, редактирование текста

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

#### Authors Contribution

**Trushenko N.V.** – scientific consulting, text writing and editing

**Levina I.A.** – collection and processing of the material, text writing and editing

**Gordeeva A.A.** – collection and processing of the material, text writing

**Panina U.V.** – collection and processing of the material, text writing

**Babayan F.Z.** – collection and processing of the material, text writing

**Avdeev S.N.** – scientific consulting, text editing

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

# Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению

С.Н.Авдеев<sup>1,2</sup>, З.Р.Айсанов<sup>3</sup>, А.А. Визель<sup>4</sup>, И.В.Демко<sup>5,6</sup>, М.М.Илькович<sup>7</sup>, М.Ф.Киняйкин<sup>8,9</sup>, И.В.Лещенко<sup>10-12</sup>, Г.П.Орлова<sup>7</sup>, М.В.Самсонова<sup>2</sup>, О.Н.Титова<sup>7</sup>, Н.В.Трушенко<sup>1,2</sup>✉, И.Н.Трофименко<sup>13</sup>, И.Е.Тюрин<sup>14</sup>, В.Д.Федотов<sup>15,16</sup>, А.Л.Черняев<sup>2,3,17</sup>, Б.А.Черняк<sup>13</sup>, С.Ю.Чикина<sup>1</sup>, Е.И.Шмелев<sup>18</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49
- <sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- <sup>6</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- <sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, Проспект Острякова, 2
- <sup>9</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Россия, Владивосток, ул. Алеутская, 57
- <sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>11</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5
- <sup>12</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- <sup>13</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Россия, Иркутск, мкр Юбилейный, 100
- <sup>14</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- <sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- <sup>16</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603105, Россия, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20
- <sup>17</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3
- <sup>18</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации : 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

## Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) представляет собой воспалительное и / или фиброзирующее заболевание легких, которое возникает в ответ на повторные ингаляции аэрозольных антигенов широкого спектра. Распространенность ГП составляет от 0,3 до 0,9 случая на 100 000 населения. Основу терапии ГП составляют глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты с антифибротическими свойствами. Целевой аудиторией данных клинических рекомендаций являются врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, патологоанатомы, рентгенологи и врачи по медицинской реабилитации. **Методы.** Каждый тезис-рекомендация по проведению диагности-

ческих и лечебных мероприятий оценивается по шкалам уровней достоверности доказательств от 1 до 5 и шкале оценки уровней убедительности рекомендаций по категориям А, В, С. Клинические рекомендации содержат также комментарии и разъяснения к указанным тезисам-рекомендациям, алгоритмы по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза, справочные материалы. **Заключение.** По данным представленных клинических рекомендаций освещаются современные сведения об этиологии и патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ГП. Клинические рекомендации одобрены Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2023 г.

**Ключевые слова:** гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких, антифибротическая терапия.

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

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., Демко И.В., Илькович М.М., Киняйкин М.Ф., Лещенко И.В., Орлова Г.П., Самосонова М.В., Титова О.Н., Трушенко Н.В., Трофименко И.Н., Тюрин И.Е., Федотов В.Д., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Чикина С.Ю., Шмелев Е.И. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41

## Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis

*Sergey N. Avdeev<sup>1,2</sup>, Zaurbek R. Aisanov<sup>3</sup>, Aleksandr A. Vizel<sup>4</sup>, Irina V. Demko<sup>5,6</sup>, Mikhail M. Ilkovich<sup>7</sup>, Mihail F. Kinyaikin<sup>8,9</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>10–12</sup>, Galina P. Orlova<sup>7</sup>, Mariya V. Samsonova<sup>2</sup>, Olga N. Titova<sup>7</sup>, Natal'ya V. Trushenko<sup>1,2</sup>✉, Irina N. Trofimenko<sup>13</sup>, Igor E. Tyurin<sup>14</sup>, Vasily D. Fedotov<sup>15,16</sup>, Andrey L. Chernyaev<sup>2,3,17</sup>, Boris A. Chernyak<sup>13</sup>, Svetlana Yu. Chikina<sup>1</sup>, Evgeny I. Shmelev<sup>18</sup>*

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

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

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: Russia: ul. Butlerova 49, Republic of Tatarstan, Kazan, 420012, Russia

<sup>5</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>6</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

<sup>8</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prospekt Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

<sup>9</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Primorsky Regional Clinical Hospital No.1”: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia

<sup>10</sup> 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

<sup>11</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>12</sup> Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

<sup>13</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr-n Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

<sup>14</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

<sup>15</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

<sup>16</sup> Federal Budgetary Institution of Science “Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603105, Russia

<sup>17</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

<sup>18</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

## Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an inflammatory and/or fibrotic lung disease that occurs in response to repeated inhalation of broad-spectrum aerosol antigens. The prevalence of HP ranges from 0.3 to 0.9 cases per 100,000 population. The basis treatment of HP therapy includes glucocorticoids, immunosuppressants, and antifibrotic drugs. The target audience of these clinical recommendations are general practitioners, pulmonologists, pathologists, radiologists, and medical rehabilitation specialists. **Methods.** Each thesis-recommendation for diagnostic and therapeutic measures is evaluated on a scale of evidence reliability from 1 to 5 and a scale of the recommendation persuasiveness with the categories A, B, C. The guidelines also contain comments and explanations to these thesis-recommendations, algorithms for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, and reference materials. **Conclusion.** The presented clinical guidelines cover current information about the etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hypersensitivity pneumonitis. These guidelines were approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2023.

**Key words:** hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung disease, antifibrotic therapy.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

© Avdeev S.N. et al., 2025

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vizel A.A., Demko I.V., Ilkovich M.M., Kinyaikin M.F., Leshchenko I.V., Orlova G.P., Samsonova M.V., Titova O.N., Trushenko N.V., Trofimenko I.N., Tyurin I.E., Fedotov V.D., Chernyaev A.L., Chernyak B.A., Chikina S.Yu., Shmelev E.I. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 16–41 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41

## Термины и определения

**Бронхоэктазы** — необратимое расширение просветов бронхов.

«**Воздушные ловушки**» — локальная задержка воздуха в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах.

**Гиперчувствительный пневмонит** — воспалительное и / или фиброзирующее заболевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены.

**Интерстициальные заболевания легких** — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол).

**Идиопатические интерстициальные пневмонии** — группа интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются: преимущественное поражение альвеол и интерстициальной ткани, развитие воспалительного и / или фиброзирующего процесса в легких, сопровождающееся нарастающей с течением времени одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких.

**Идиопатический легочный фиброз** — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или компьютерно-томографическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии.

«**Матовое стекло**» — умеренно выраженное повышение плотности легочной ткани («полупрозрачное» легкое), на фоне которого видны легочные сосуды и стенки бронхов.

**Мозаичная плотность** — неравномерная плотность легочной ткани при исследовании на вдохе (инспираторная компьютерная томография) в виде изменения воздушности отдельных легочных долек; характеризуется чередованием участков с визуальной различной

плотностью (различными оттенками серого цвета) размером 1–2 см.

**Неспецифическая интерстициальная пневмония** — одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний, характеризующаяся разнообразными гистологическими и компьютерно-томографическими признаками, нередко сходными с идиопатическим легочным фиброзом, но часто с положительным эффектом от глюкокортикостероидов системного действия и более благоприятным прогнозом.

«**Сотовое**» легкое — кистозная трансформация легочной ткани, которая характеризуется наличием множественных мелких (обычно 0,3–1,0 см в диаметре) воздушных полостей с толстыми стенками, нередко расположенных в несколько слоев.

**Ретикулярные изменения** — линейные и кольцевидные структуры в легочной паренхиме, формирующие сеть, обусловленные утолщением междольковых перегородок (ячейки < 1 см) или внутридольковых перегородок (ячейки > 1 см).

**Тракционные бронхоэктазы** — вид бронхоэктазов, возникающий в результате уменьшения объема (сморщивания и нарушения архитектоники) прилежащей легочной ткани и растяжения (тракции) мелких бронхов или бронхиол со слабовыраженным хрящевым каркасом.

**Центрилобулярные очаги** — множественные мелкие (обычно ≤ 5 мм) уплотнения в легком, расположенные на расстоянии от висцеральной плевры.

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) — воспалительное и / или фиброзирующее заболевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей (ДП), возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены [1]. Ранее это заболевание называлось «эк-

зогенный аллергический альвеолит». Если антиген, вызвавший заболевание, не удается установить, используются термины «криптогенный ГП» или «ГП с неустановленной причиной».

## 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГП развивается у предрасположенных лиц после повторных воздействий антигена. В качестве этиотропных антигенов могут выступать антигены грибов, микроорганизмов, животных, птиц, низкомолекулярные неорганические химические вещества, лекарственные препараты [1], с которыми пациент контактирует в быту, на рабочем месте или в других местах. Во многих случаях такое воздействие не удается установить.

При повторных воздействиях этиотропного антигена формируется гуморальный (III тип реакций гиперчувствительности) и клеточный (IV тип реакций гиперчувствительности) иммунный ответ с развитием преимущественно лимфоцитарного воспаления с формированием гранулем [2].

Важную роль в развитии иммуноопосредованной реакции на внешнее воздействие играют генотипические особенности пациента, в частности, полиморфизм генов II класса антигенов гистосовместимости HLA (*Human Leukocyte Antigens*), протеосом, транспортеров белков, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [3–6], которые ассоциируются с патологической активностью фибробластов и развитием фибротического фенотипа ГП [7].

## 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГП чаще встречается в возрасте 50–60 лет [8], хотя также могут болеть молодые люди и дети [9].

Распространенность ГП составляет в разных регионах земли 0,3–0,9 случая на 100 000 населения, достигая 54,6 случая на 100 000 в группах риска [8, 10–12].

Описаны спорадические вспышки ГП в различных группах риска, например, среди работников бассейнов, ремонтников автомобилей, контактирующих с полиуретаном, офисных сотрудников, подвергшихся воздействию грибов и микроорганизмов, контаминировавших кондиционеры и системы увлажнения воздуха [1].

## 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), ГП кодируется следующим образом:

- гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (J67);
- другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1)

## 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ГП подразделяется на острый (длительность заболевания < 6 мес.) и хронический (длительность заболевания > 6 мес.). Острый и хронический ГП различаются между собой по клинико-рентгенологическим проявлениям и отражают особенности течения заболевания (Приложение А3). Не рекомендуется пользоваться термином «подострый ГП», поскольку это состояние не имеет четких диагностических критериев.

В настоящее время рекомендуется классифицировать хронический ГП на фибротический и нефибротический в зависимости от преобладающих патологических изменений по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) и / или при гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани (см. раздел 2.4.1., 2.4.2), т. к. такая классификация имеет прямую корреляцию с прогнозом [13].

Для фибротического ГП рекомендуется указывать наличие или отсутствие прогрессирования, поскольку от этого зависит тактика лечения [13]. Прогрессирование определяется по скорости нарастания клинических симптомов, снижения легочной функции и усиления фиброзных изменений по данным КТ ОГК в течение 1 года на основании следующих критериев (рис. 1) [14, 15]:

- относительное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на  $\geq 10\%$  <sup>долж.</sup>;
- относительное снижение  $5\% \leq \text{ФЖЕЛ} < 10\%$  <sup>долж.</sup> и ухудшение респираторных симптомов;
- относительное снижение  $5\% \leq \text{ФЖЕЛ} < 10\%$  <sup>долж.</sup> и увеличение распространенности фиброза по данным КТВР;
- ухудшение респираторных симптомов и увеличение распространенности фиброза по данным КТ ОГК.

Примеры формулировки диагноза:

- острый ГП;
- хронический ГП, фибротический прогрессирующий фенотип;
- хронический ГП, нефибротический фенотип.

## 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основными симптомами как нефибротического, так и фибротического ГП являются одышка, непродуктивный кашель, потеря массы тела, слабость, субфебрильная температура [16–18]. Заболевание может начинаться остро, в течение нескольких дней или недель (более характерно для нефибротического ГП) [19, 20], либо постепенно, в течение месяцев или лет (более характерно для хронического ГП) [17, 21], однако продолжительность симптомов не имеет четкой корреляции с фибротическим или нефибротическим фенотипом [17].

Течение ГП может быть рецидивирующим. При устранении контакта с этиотропным антигеном возможны стабилизация состояния или полный регресс

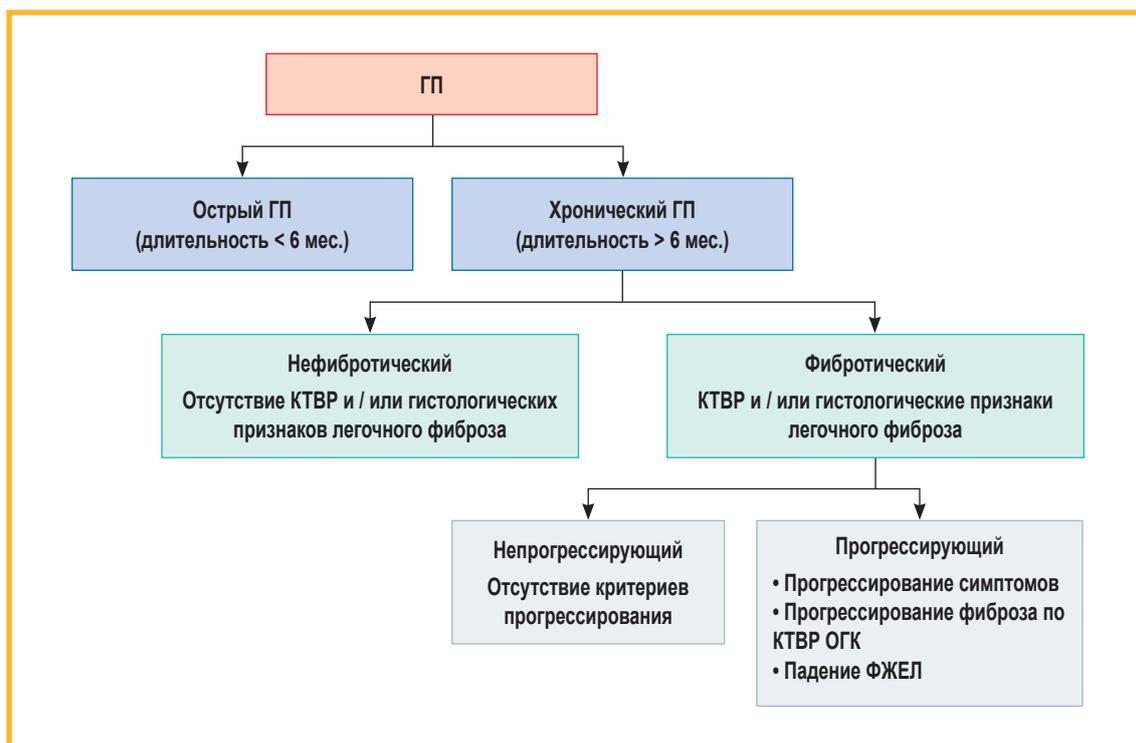


Рис. 1. Классификация гиперчувствительного пневмонита [1, 15]

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 1. Classification of hypersensitivity pneumonitis [1, 15]

симптомов. При прогрессирующем фибротическом фенотипе прогноз неблагоприятный, с развитием дыхательной недостаточности (ДН) и летальным исходом [22].

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Подозрение на ГП должно возникать у пациента с рецидивирующими вышеперечисленными симптомами при воздействии предполагаемого антигена в анамнезе; инспираторной крепитацией, иногда – сухими инспираторными «пищашими» хрипами при аускультации легких (*squeaks*) и снижении массы тела [17, 23].

Диагноз ГП устанавливается на основании анамнеза (внешнее воздействие), физикального осмотра, лабораторных данных, результатов КТВР ОГК, легочных функциональных тестов, патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей легкого, цитологического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ).

Критерии установления диагноза / состояния [24]:

- жалобы на одышку и / или кашель;
- двухсторонняя инспираторная крепитация в базальных отделах легких при аускультации легких;
- воздействие предполагаемого антигена в анамнезе либо обнаружение сывороточных антител иммуноглобулина (Ig) G к предполагаемому антигену;
- выявление паттерна ГП при КТ ОГК.

### 2.1. Жалобы и анамнез

Основными симптомами ГП являются одышка при физической нагрузке и кашель, реже встречаются жалобы на общую слабость, снижение массы тела, субфебрильную лихорадку (последние более характерно для острой формы ГП) [17, 23].

Патогномоничные симптомы ГП отсутствуют.

Для пациента с клиническим подозрением на ГП рекомендуется тщательный сбор анамнеза с целью установления внешних воздействий, которые могли бы быть этиологическими факторами заболевания [17, 21–23, 25].

Для выявления внешних воздействий в анамнезе у пациентов с хроническим ГП можно использовать Вопросник воздействий при хроническом гиперчувствительном пневмоните (см. Приложение Г1). Отсутствие в анамнезе указаний на контакт с потенциальным этиотропным антигеном не исключает диагноза ГП.

### 2.2. Физикальное обследование

При аускультации легких у пациентов с ГП наиболее часто выслушиваются инспираторная крепитация и / или сухие «пищашие» инспираторные хрипы (*squeaks*) [16, 17, 20, 21, 26, 27]. Сухие «пищашие» инспираторные хрипы могут выслушиваться при интерстициальном заболевании легких (ИЗЛ) с поражением дистальных ДП, однако чаще встречаются при ГП [16, 17, 20, 21, 27].

Инспираторная крепитация может рассматриваться как фактор, при наличии которого повыша-

ется вероятность диагноза ГП (отношение шансов (ОШ) – 4,5; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,8–11,7) [17, 26].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

У пациентов с подозрением на ГП рекомендуется исследование сывороточных антител IgG к предполагаемому этиотропному антигену с целью подтверждения диагноза и устранения контакта с этиотропным антигеном [16, 28–33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** В настоящее время отсутствует стандартизация измерения сывороточного IgG к потенциальным антигенам, связанным с развитием ГП. Разные методики, используемые для определения специфических IgG, обладают разными чувствительностью и специфичностью, что затрудняет интерпретацию результатов [1]. У 1/3 пациентов с ГП этиотропный антиген не удается установить [34].

### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

#### 2.4.1. Рентгенологическая диагностика

Пациентам с подозрением на ГП для верификации диагноза не рекомендуется выполнение обзорной рентгенографии (РГ) ОГК в связи с ее низкой информативностью [35–39].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** Обзорная РГ уступает КТ ОГК в чувствительности и специфичности при выявлении патологических изменений в легких у пациентов с предполагаемым ГП [40]. Однако РГ позволяет выявить случаи изменений в легких, имеющих сходство с картиной ГП, и обосновать направление этих пациентов на КТ ОГК [41].

Следует помнить, что РГ легких является наиболее частым видом диагностических рентгенологических исследований, а также часто используется для скрининга латентно протекающих заболеваний. Поэтому выявление признаков, сопоставимых с ГП, имеет большое значение в современной диагностике заболевания (см. Приложение А3).

Пациентам с подозрением на ГП рекомендуется проведение КТ ОГК для определения характера изменений в легочной ткани, подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [35–37].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** Существуют технические требования к проведению КТ ОГК у пациентов с ГП (см. Приложение А3, А4).

Различные комбинации рентгенологических признаков формируют КТ-картину (паттерн) ГП. В настоящее время выделены 3 основных вида КТ-картины ГП:

- типичная;
- вероятная;
- неопределенная.

При нефибротическом и фибротическом фенотипах указанные виды КТ-картины ГП различаются (см. Приложение А3).

Типичная картина ГП включает в себя минимум 1 признак патологии легочной паренхимы и 1 признак патологии мелких ДП [1]:

- паренхима: «матовое стекло», мозаичная плотность легочной ткани;
- мелкие ДП: плохо очерченные центрилобулярные очаги, воздушные ловушки;
- распределение: диффузное ± менее выраженное в базальных сегментах.

Вероятная картина ГП включает в себя менее характерные признаки, описанные при ГП:

- паренхима: неравномерное или слабовыраженное «матовое стекло», консолидация, воздушные кисты;
- диффузное распределение, в т. ч. преобладание в базальных отделах, и перибронховаскулярное.

Типичная картина фибротического ГП включает в себя характерные признаки ГП и признаки фиброза легочной ткани:

- ретикулярные изменения, нарушающие легочную архитектуру (нормальное расположение сосудов и видимых бронхов) и / или
- тракционные бронхоэктазы;
- ± «сотовое» легкое;
- хаотичное распределение фиброзных изменений (без отчетливого преобладания) или преобладание в средней легочной зоне (на уровне корней); характерна большая воздушность нижних легочных зон.

Вероятная картина фибротического ГП включает в себя отдельные признаки фиброза и воспаления, которые могут наблюдаться при ГП [1].

#### 2.4.2. Морфологическая диагностика

Биопсия легких часто играет ключевую роль в установлении диагноза ГП.

Морфологический диагноз ГП рекомендуется устанавливать пациентам с клиническим подозрением на ГП при выявлении в любых биоптатах легочной ткани специфических признаков (см. Приложение А3) [1, 42, 43].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** Для нефибротического ГП характерно выявление в биоптатах легочной ткани интерстициальной пневмонии клеточного типа с бронхиолоцентричным распределением в сочетании с хроническим бронхиолитом клеточного типа, гранулематозным воспалением, при отсутствии гистологических признаков альтернативного заболевания (рис. 2) [1, 44–46].

Клеточная интерстициальная пневмония представлена инфильтрацией преимущественно малыми лимфоцитами, но также наблюдаются плазмоциты в небольшом количестве, изредка – эозинофилы. Могут быть фокусы организуемой пневмонии, локализующиеся исключительно перибронхиолярно.

Гранулемы при ГП, как правило, небольших размеров, рыхлые (плохо сформированные), включающие гистиоци-

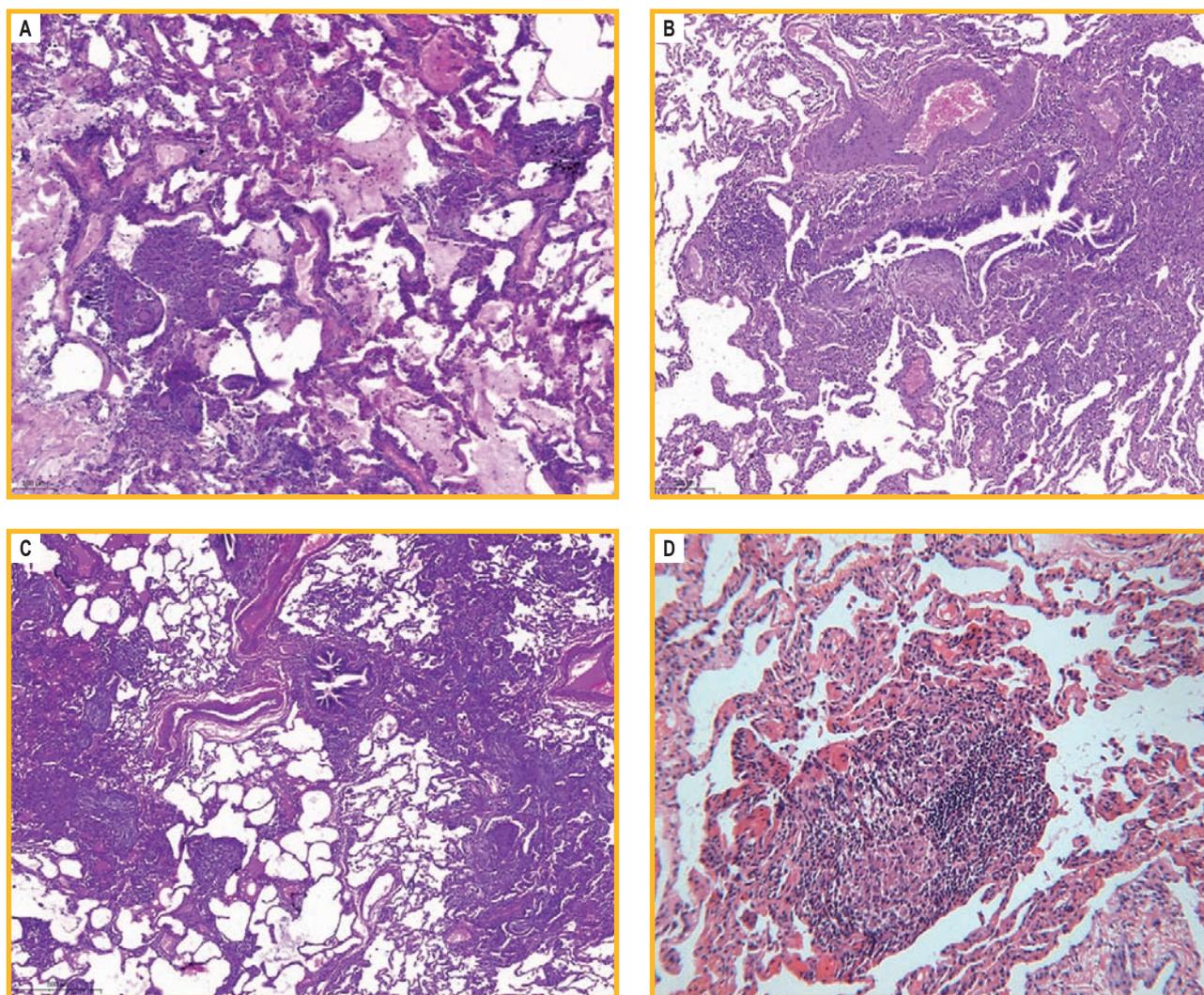


Рис. 2. Гистологические признаки нефибротического гиперчувствительного пневмонита: А – клеточная интерстициальная пневмония, перибронхиолярная инфильтрация и гранулемы с гигантскими многоядерными клетками; В – перибронхиолярное интерстициальное воспаление, фибробластические фокusy в стенке терминальной бронхиолы; С – перибронхиолярная инфильтрация, организующаяся пневмония; D – гранулема в стенке терминальной бронхиолы, состоящая из гистиоцитов и лимфоцитов

Figure 2. Histologic features of non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A, cellular interstitial pneumonia, peribronchiolar infiltration, and granulomas with multinucleated giant cells; B, peribronchiolar interstitial inflammation, fibroblastic foci in the wall of the terminal bronchiole; C, peribronchiolar infiltration, organizing pneumonia; D, granuloma in the wall of the terminal bronchiole, made of histiocytes and lymphocytes

ты и гигантские многоядерные клетки, локализующиеся преимущественно в перибронхиолярном интерстиции. Разрозненно расположенные многоядерные гигантские клетки встречаются часто и могут содержать в цитоплазме различные включения, такие как тельца Шауманна, астероидные тела или игольчатые холестериновые структуры [42, 44].

Критерии диагностики для ГП применимы к нефибротическому и фибротическому вариантам, разница заключается в отсутствии или наличии фиброзных изменений.

Фибротический ГП характеризуется наличием хронической интерстициальной пневмонии и / или бронхолита в сочетании с фиброзом при наличии признаков гранулематозного воспаления (рис. 3) [1, 45, 47, 48].

Пациентам с подозрением на ГП рекомендуется цитологическое исследование БАЛЖ с целью подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [49–54].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий.** Наиболее типичным результатом цитологического исследования БАЛЖ при ГП является выраженный лимфоцитоз. В качестве диагностического критерия рассматривается пороговый уровень  $> 30\%$  лимфоцитов от общего количества клеток в БАЛЖ [52, 55–57]. При этом при нефибротическом ГП доля лимфоцитов в БАЛЖ в среднем выше ( $> 30\text{--}40\%$ ), нежели при фибротическом ГП (около  $20\%$ ) [49, 58].

Определение показателя соотношения  $CD4^+ / CD8^+$  может быть полезно при дифференциальной диагностике ГП и саркоидоза. При ГП отношение  $CD4^+ / CD8^+$  составляет  $< 1$ , тогда как при саркоидозе –  $> 2$  [59].

Разные варианты биопсии легкого (хирургическая биопсия легкого (ХБЛ), криобиопсия, трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ)) имеют разные диагностическую ценность и уровень риска. Вред от процедуры должен быть сопоставлен с потенциально по-

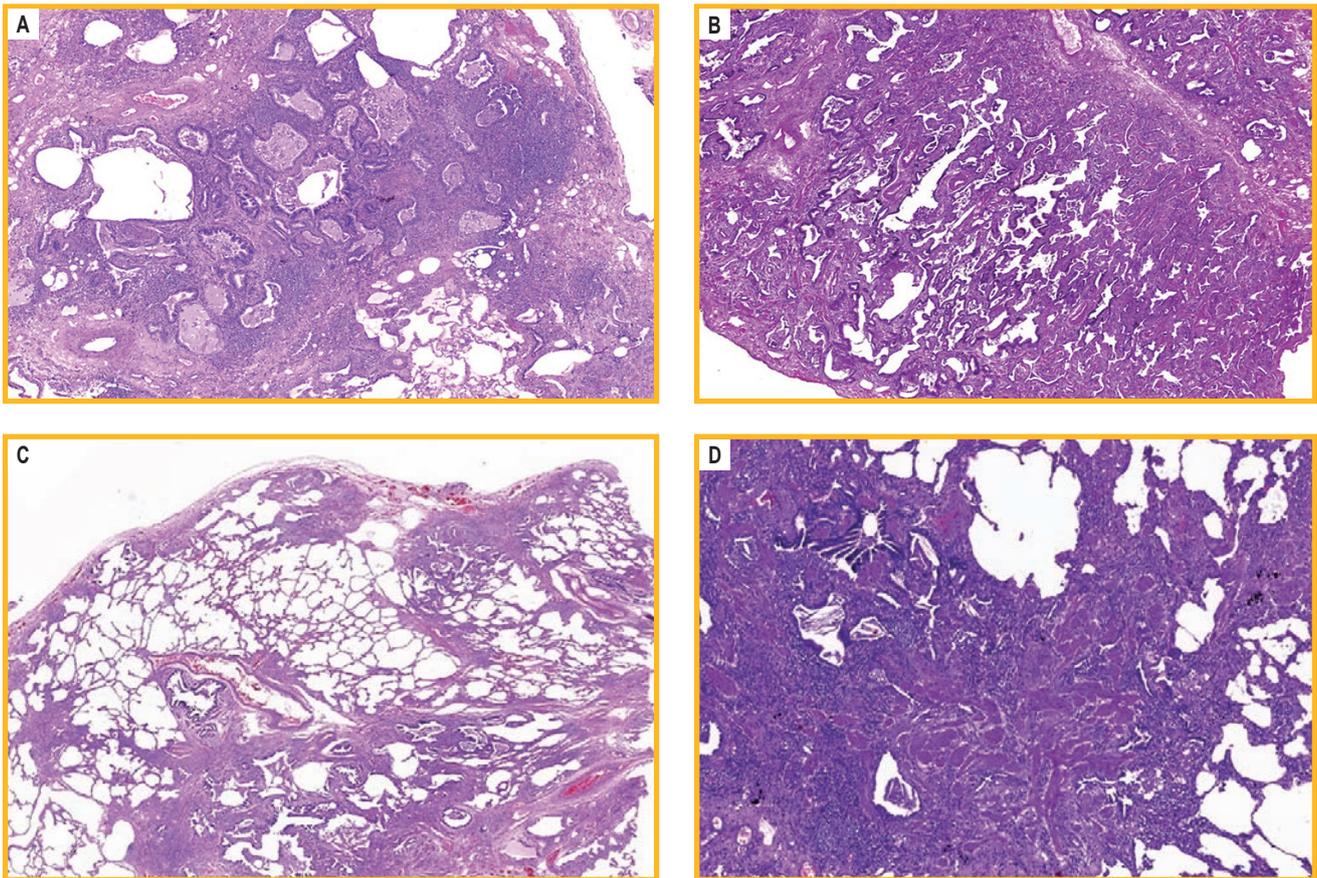


Рис. 3. Гистологические признаки фибротического гиперчувствительного пневмонита: А – хроническая интерстициальная пневмония, картина обычной интерстициальной пневмонии с микросотами; В – хроническая интерстициальная пневмония, картина неспецифической интерстициальной пневмонии; С – «мостовидный» фиброз; D – перибронхиолярная метаплазия с пролиферацией гладких мышц, облитерирующий «кисетный» бронхиолит, гигантские многоядерные клетки и холестероловые структуры в просветах микросот

Figure 3. Histologic features of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A, chronic interstitial pneumonia, pattern of usual interstitial pneumonia with microcells; B, chronic interstitial pneumonia, pattern of nonspecific interstitial pneumonia; C, “bridging” fibrosis; D, peribronchiolar metaplasia with smooth muscle proliferation, obliterating “purse-string” bronchiolitis, multinucleated giant cells, and cholesterol structures in the lumens of microcells

лезной информацией, которая может быть получена, особенно при подозрении на нефибротический или фибротический ГП с выраженным фиброзом.

Пациентам с подозрением на нефибротический ГП рекомендуется выполнение ТББЛ с патологоанатомическим исследованием биопсийного материала тканей легкого с целью подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [60–64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий.** Согласно метаанализу экспертов Европейского и Японского респираторных обществ и Американского и Latinoамериканского торакальных обществ, диагностическая ценность ТББЛ при ИЗЛ в целом составляет 41–68 %, но при нефибротическом ГП она значительно выше, чем при фибротическом ГП [1]. Среди побочных эффектов описаны пневмоторакс (частота – 7 %) и легочные кровотечения (4 %) [1]. Случаев летальных исходов и обострений ГП, связанных с ТББЛ, не зарегистрировано [1].

Для пациентов с подозрением на нефибротический ГП, у которых окончательный диагноз не установлен с помощью альтернативных методов диагностики, рекомендуется ХБЛ с патологоанатомическим исследова-

ванием биопсийного материала тканей легкого с целью подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [1, 65–75].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий.** Диагностическая ценность ХБЛ как при фибротических, так и нефибротических ИЗЛ, включая ГП, составляет 96–98 %, при этом диагноз ГП при подозрении на это заболевание был подтвержден в 91 % случаев [1]. В то же время следует учитывать высокую долю осложнений, в т. ч. летального исхода, связанных с ХБЛ [76–78].

Для пациентов с подозрением на фибротический ГП, у которых окончательный диагноз не достигнут с помощью альтернативных методов диагностики, рекомендуется ХБЛ с патологоанатомическим исследованием биопсийного материала тканей легкого с целью подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [1, 53, 79–83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** Диагностическая ценность ХБЛ у пациентов с неуточненными ИЗЛ, которым ранее были выполнены ТББЛ и БАЛЖ, достигает 100 % [75] при частоте послеоперационных осложнений от 7 % [75]

до 15 % [81] и послеоперационной летальности от 0 % [75] до 4 % [81].

Для пациентов с подозрением на фибротический ГП рекомендуется выполнение криобиопсии легкого с патологоанатомическим исследованием биопсийного материала тканей легкого с целью подтверждения диагноза ГП и дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ [1, 84].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий.** Учитывая более низкую, чем при нефибротическом ГП, диагностическую информативность ТББЛ и высокий риск послеоперационных осложнений при ХБЛ, у пациентов с подозрением на фибротический ГП криобиопсия легкого может рассматриваться как более предпочтительный метод гистологической верификации диагноза [1].

#### 2.4.3. Функциональная диагностика

Легочные функциональные тесты у пациентов с нефибротическим ГП могут либо выявлять obstructивные вентиляционные нарушения, либо не выявлять отклонений от нормальных значений, однако диффузионная способность легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) может быть единственным сниженным легочным функциональным показателем [85]. При фибротическом ГП развиваются рестриктивные нарушения легочной вентиляции с уменьшением легочных объемов и снижением  $DL_{CO}$  [38, 85].

У всех пациентов с ГП рекомендуется выполнять исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков для уточнения характера и выраженности нарушений легочной вентиляции, а также мониторинга скорости прогрессирования идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [38, 85–94].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

Для всех пациентов с фибротическим ГП рекомендуется выполнение 6-минутного шагового теста (6-МШТ) для объективной оценки их функционального состояния, потребности в кислородотерапии, определения прогноза, а также оценки эффективности легочной реабилитации [95–99].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий.** По результатам исследований с участием пациентов с различными фибротическими ИЗЛ, включая ГП, показано, что уменьшение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, до < 300 м, а также снижение сатурации кислородом < 85 % к концу 6-МШТ являются прогностическими факторами летального исхода [99, 100]. 6-МШТ может использоваться для оценки эффективности легочной реабилитации у пациентов с фибротическими ИЗЛ, включая ГП [99].

#### 2.4.4. Пульсоксиметрия

У всех пациентов с ГП рекомендуется регулярно выполнять пульсоксиметрию для измерения насыщения кислородом периферических капилляров ( $SpO_2$ )

и определения значимости десатурации крови как в покое, так и при физических нагрузках, например, при выполнении 6-МШТ [19, 95, 100, 101].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий.** Выявление десатурации < 88 % при физической активности является неблагоприятным прогностическим признаком и показанием к назначению кислородотерапии [100].

#### 2.5. Иные диагностические исследования

Многопрофильное обсуждение рекомендуется проводить для всех пациентов с подозрением на ГП с целью подтверждения диагноза ГП и обсуждения тактики лечения [1, 102].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий.** Многопрофильное обсуждение необходимо проводить со всеми пациентами с фибротическим ГП для установления диагноза, определения потребности в ХБЛ, а также выбора оптимальной терапии. В состав многопрофильной группы специалистов должны обязательно входить врач-пульмонолог, рентгенолог и патологоанатом с опытом диагностики ГП, также возможно участие врача-профпатолога. Обсуждение может проводиться с помощью телемедицинской коммуникации [1]. Алгоритм диагностики ГП приведен в Приложении Б.

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

#### 3.1. Консервативное лечение

У всех пациентов с ГП рекомендуется устранить контакт с предполагаемым или подтвержденным этиотропным антигеном для снижения риска прогрессирующего течения и неблагоприятного исхода ГП [33, 88, 103–105].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий.** Устранение контакта с предполагаемым или подтвержденным антигеном является ключевым моментом в лечении ГП, хотя описано немало случаев спонтанного регресса или отсутствия прогрессирования ГП при продолжении контакта с этиотропным антигеном и, наоборот, прогрессирующего течения ГП при устранении контакта с антигеном [106–108]. Вероятно, в развитии конкретного фенотипа ГП играют роль более сложные взаимосвязи организма человека и внешнесредового фактора [107].

##### 3.1.1. Медикаментозное лечение

Пациентам с острым и хроническим нефибротическим ГП рекомендуется назначение глюкокортикостероидов (ГКС) системного действия для снижения риска прогрессирующего течения ГП и улучшения прогноза выживаемости [31, 88, 109–111].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарий.** При терапии ГКС системного действия могут уменьшиться выраженность симптомов, улучшится легочная функция и замедлится прогрессирование нефибротического ГП [31, 88, 109]. В отношении фибротического ГП нет единого мнения о влиянии ГКС системного действия на исходы заболевания [31, 88, 109–112]. В период обострения фибротического ГП следует рассмотреть возможность применения ГКС системного действия [113, 114].

При неэффективности или выраженных побочных эффектах ГКС системного действия у пациентов с ГП рекомендуется рассмотреть возможность применения микофеноловой кислоты\*. \*\* внутрь по 1–3 г в сутки в несколько приемов до 24 мес. (код АТХ: L04AA06) или азатиоприна\*. \*\* (код АТХ: L04AX01) внутрь по 100–150 мг [115, 116] в сутки в несколько приемов до 24 мес., или ритуксимаба\*. \*\* (код АТХ: L01FA01) по 500–1 000 мг внутривенно капельно в 0-й, 6-й и 12-й месяцы терапии [117] или по 1 000 мг внутривенно капельно в 0-й и 14-й дни лечения [118].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарий.** В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие разработать однозначные рекомендации «за» или «против» использования перечисленных лекарственных средств при ГП [111], т. к. опубликованные результаты единичных исследований противоречивы [109, 111].

Пациентам с прогрессирующим течением фибротического ГП рекомендуется назначение нинтеданиба для замедления прогрессирующего снижения легочной функции [94, 119].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).**

**Комментарий.** В настоящее время показано, что у пациентов с прогрессирующим фибротическим течением ИЗЛ, включая фибротический ГП, при приеме нинтеданиба отмечено достоверное замедление скорости снижения легочной функции (ФЖЕЛ,  $DL_{CO}$ ) вне зависимости от наличия или отсутствия КТВР-паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [94, 119]. Имеются данные о возможном увеличении продолжительности жизни пациентов с прогрессирующим фиброзирующим течением ИЗЛ, включая фибротический ГП, на фоне терапии нинтеданибом до 3,5 лет по сравнению с плацебо [119].

### 3.1.2. Немедикаментозное лечение

**Длительная кислородотерапия (ДКТ)** — ингаляционное введение лекарственных препаратов и кислорода.

Пациентам с фибротическим ГП и клинически значимой гипоксемией в покое ( $SpO_2 < 88\%$  в покое при дыхании комнатным воздухом) рекомендуется проведение ДКТ [119].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарий.** Косвенные доказательства о пользе ДКТ при ГП основаны на данных, полученных для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Аналогично пациентам с ХОБЛ, при назначении ДКТ пациентам с фибротическим ГП с хронической ДН ее длительность должна составлять  $\geq 15–17$  ч в сутки, включая период ночного сна [120–122].

### Неинвазивная вентиляция легких

Неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением на вдохе рекомендуется пациентам с фибротическим ГП, хронической ДН при недостаточном эффекте от проводимой ДКТ [122–126].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарий.** При неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением на вдохе и выдохе на фоне повседневной физической активности у пациентов с фибротическими ИЗЛ, включая фибротический ГП, сатурация улучшалась в большей степени, чем при оксигенотерапии [121].

### Искусственная вентиляция легких

В настоящее время недостаточно данных для выработки рекомендаций «за» или «против» использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при развитии острой ДН у пациентов с фибротическим ГП [127, 128].

Опубликованы данные исследований с участием пациентов с различными фиброзирующими ИЗЛ, в т. ч. фибротическим ГП, развившейся острой ДН. По данным систематического анализа *J.A. Huapaya et al.* показано, что летальность среди пациентов с фибротическими ИЗЛ, получающих ИВЛ, составила 27–100% [127]. Более того, ИВЛ при фибротических ИЗЛ связана с повышением летальности в течение последующего года (ОШ — 5,18; 95%-ный ДИ — 1,18–22,75) [127]. В то же время при использовании определенных режимов ИВЛ, в частности, при достижении целевого давления плато в первые 3 ч от начала ИВЛ (ОШ — 0,23; 95%-ный ДИ — 0,07–0,7;  $p = 0,016$ ), более высокого соотношения показателей парциального напряжения в артериальной крови ( $PaO_2$ ) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) в первые 3 и 48 ч от начала ИВЛ (ОШ — 0,98; 95%-ный ДИ — 0,96–0,99;  $p = 0,002$  и 0,98; 0,97–0,99;  $p = 0,018$  соответственно) можно понизить летальность среди пациентов этой категории [128].

## 3.2. Хирургическое лечение

### Трансплантация легких

Пациентам с фибротическим ГП при наличии соответствующих показателей можно рекомендовать проведение трансплантации легких [129, 130].

\* Тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

\*\* Рекомендации относятся к лекарственному препарату, используемому вне зарегистрированных показаний.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Комментарий.** Трансплантация легких является жизнеспасающей процедурой, хотя и с высоким риском летального исхода [129]. Тем не менее выживаемость пациентов с ГП после трансплантации легких составляет 96 % через 1 год и 89 % — через 5 лет, что достоверно выше, чем у пациентов с ИЛФ. Средняя продолжительность жизни после трансплантации легких составляет 3,6 года [131].

Показания для трансплантации легких при ГП не разработаны, поэтому экспертами Российского респираторного общества рекомендуется пользоваться показаниями, разработанными для пациентов с ИЛФ в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества [129]:

- снижение ФЖЕЛ на  $\geq 10$  % в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение  $DL_{CO}$  на  $\geq 15$  % в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение  $SpO_2 < 88$  % или дистанция  $< 250$  м при выполнении 6-МШТ, или отрицательная динамика по дистанции 6-МШТ  $> 50$  м в течение 6 мес. наблюдения;
- наличие легочной гипертензии по данным катетеризации правых отделов сердца или по данным эхокардиографического исследования;
- повторные госпитализации по поводу ДН.

#### 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в т. ч. основанных на использовании природных лечебных факторов

Всем пациентам с фибротическим ГП рекомендуется проводить легочную реабилитацию, объем которой определяется тяжестью состояния пациента [96].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**

**Комментарий.** Легочная реабилитация пациентов с фибротическим ГП должна включать в себя аэробные тренировки скелетной и дыхательной мускулатуры, образовательные программы для пациентов, коррекцию нутритивного статуса и психологическую помощь. При использовании этих мер следует ожидать уменьшения одышки, улучшения переносимости повседневных физических нагрузок и качества жизни независимо от тяжести функциональных нарушений [96].

Для оценки эффективности легочной реабилитации и переносимости физической нагрузки пациентами с фибротическим ГП рекомендуется использовать шкалу Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council — MRC*) (см. Приложение Г2) [97, 98].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Комментарий.** По данным исследований шкалы MRC надежно отражает динамику одышки при повседневной

физической активности у пациентов с различными ИЗЛ на фоне легочной реабилитации [97, 98].

#### 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за пациентами с ГП необходимо для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии [90, 91, 93].

У всех пациентов с ГП рекомендуется измерять ФЖЕЛ и  $DL_{CO}$  (например, 1 раз в 3–6 мес.) для ежегодной оценки прогноза заболевания и своевременной коррекции терапии [90, 91, 93].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарий.** По данным отдельных клинических исследований подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10 % является маркером прогрессирующего течения ГП, при котором требуется назначение антифибротической терапии [90, 91, 93].

При каждом плановом посещении у пациента с ГП рекомендуется оценивать  $SpO_2$  в покое с помощью пульсоксиметра [132, 133].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Для выявления потребности в кислородотерапии  $SpO_2$  должна оцениваться с помощью пульсоксиметра в покое и при физической нагрузке у всех пациентов, вне зависимости от симптомов. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3–6 мес. наблюдения.

У всех пациентов с ГП при быстром ухудшении респираторных симптомов рекомендуется исключить обострение заболевания и другие возможные причины, например, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс, респираторную инфекцию, аспирацию [124, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Комментарий.** У пациентов с ГП могут развиваться такие сопутствующие состояния, как легочная гипертензия, ТЭЛА, рак легкого, ишемическая болезнь сердца, которые оказывают влияние на выживаемость [125].

#### 6. Организация оказания медицинской помощи

Плановое ведение пациента с ГП осуществляется в условиях первичной специализированной (амбулаторной) медицинской помощи.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- плановая госпитализация в стационар осуществляется для подтверждения диагноза ГП (выполнение ТББЛ или ХБЛ);
- экстренная госпитализация в стационар осуществляется при обострении ГП (нарастание одышки, ухудшение оксигенации) либо при развитии

осложнений ГП (ТЭЛА, острая инфекция нижних ДП).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- стабилизация клинического состояния;
- $SpO_2 \geq 93\%$  в покое при дыхании комнатным воздухом или на фоне кислородотерапии.

## 7. Дополнительная информация (в т. ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в таблице.

*Таблица  
Критерии оценки качества медицинской помощи  
Table  
Criteria for assessing the quality of medical care*

Критерии качества	Оценка выполнения
Выполнена КТ ОГК	Да / нет
Проведена пульсоксиметрия	Да / нет
Проведено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	Да / нет
Выполнен 6-МШТ	Да / нет
Проведена ДКТ – ингаляционное введение лекарственных препаратов и кислорода ( $SpO_2 < 88\%$ в покое при дыхании комнатным воздухом)	Да / нет
Выполнена рекомендация назначения ГКС системного действия при остром и хроническом нефибротическом ГП	Да / нет
Выполнена рекомендация назначения нинтеданиба при прогрессирующем течении фибротического ГП	Да / нет

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ДКТ – длительная кислородотерапия;  $SpO_2$  – насыщение кислородом периферических капилляров; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ГКС – глюкокортикостероиды.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение А1 Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

#### Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MedLine. Глубина поиска составляла 10 лет.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

#### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-терапевты;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- врачи-пульмонологи;
- врачи-рентгенологи;
- врачи-патологоанатомы;
- врачи по медицинской реабилитации.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств), профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитацион-

ных вмешательств) и убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) представлены в табл. 1S–3S.

#### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений / замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

### Приложение А2 Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Справочные материалы представлены в литературных источниках [15, 24, 134].

### Приложение А3 Характеристика острого и хронического гиперчувствительного пневмонита

Характеристика острого и хронического ГП представлена в табл. 4S [13, 24].

**Таблица 1S**  
**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

**Table 1S**  
**Scale for assessing the levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)**

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

**Таблица 2S**  
**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

**Table 2S**  
**Scale of the levels of evidence for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, curative, and rehabilitation interventions)**

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные
4	Несравнительные исследования, исследования «случай-контроль», описание случая или серии клинических случаев
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированные клинические исследования.

**Таблица 3S**  
**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

**Table 3S**  
**Scale of strength of the recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and rehabilitation methods (preventive, diagnostic, therapeutic, and rehabilitation interventions)**

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
A	<b>Сильная рекомендация</b> (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	<b>Условная рекомендация</b> (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и / или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	<b>Слабая рекомендация</b> (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица 4S  
Характеристика острого и хронического гиперчувствительного пневмонита [13, 24]

Table 4S  
Characteristics of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis [13, 24]

Течение ГП	Клинические характеристики	Изменение КТ ОГК	Морфологические изменения
Острое (длительность симптомов обычно < 6 мес.)	Полностью обратимый	«Матовое стекло» в верхних и средних отделах	Воспалительный (клеточный) ГП
	Возможно полное разрешение	Нечетко ограниченные центрилобулярные узелки	Лимфоплазмолитарные / мононуклеарные (макрофагальные) инфильтраты
	Симптомы связаны с экспозицией, могут разрешиться полностью после элиминации антигена (обычно при профессиональном ГП)	Мозаичное уплотнение	Бронхоцентричные (перибронхиоларные) лимфоцитарные инфильтраты
		Воздушные ловушки	Плохоограниченные гранулемы
	Реже – консолидаты		
Хроническое (длительность симптомов обычно > 6 мес.)	Потенциально обратимый (неполностью)	Фиброз в верхних и средних отделах	Фибротический ГП
	Риск прогрессирования	Перибронховаскулярный фиброз	ОИП-подобный
		«Сотовое легкое»	НСИП-фибротический
		Мозаичное уплотнение	Бронхоцентрический фиброз
		«Воздушные ловушки»	Неклассифицируемый тип
		Центрилобулярные узелки	На фоне фиброза могут быть признаки воспалительного ГП
	Относительная сохранность нижних отделов		

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

#### Рентгенографические признаки гиперчувствительного пневмонита на разных стадиях заболевания

РГ-признаки ГП на ранних и поздних стадиях заболевания представлены в табл. 5S [41].

#### Приложение А4 Технические требования к проведению компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

При проведении КТ ОГК у пациентов с ГП необходимо соблюдать следующие технические требования [1, 33]:

- тонкие томографические срезы, коллимация  $\leq 1,5$  мм; субмиллиметровые срезы повышают качество многопроекционных реформаций;
- алгоритм высокого пространственного разрешения;
- спиральное (объемное) сканирование;
- область сканирования: 2–3 см выше верхушек легких – до окончания реберно-диафрагмальных синусов;
- сканирование в каудокраниальном направлении (от диафрагмы к верхушкам) для снижения вероятности артефактов от произвольных дыхательных движений;

Таблица 5S  
Рентгенографические признаки гиперчувствительного пневмонита на разных стадиях заболевания [41]

Table 5S  
Radiographic signs of hypersensitivity pneumonitis at different stages of the disease [41]

Рентгенографические признаки ГП	
на ранних стадиях заболевания	на поздних стадиях заболевания
Множественные плохо очерченные небольшие (< 5 мм) очаги в обоих легких, часто при отсутствии изменений в области верхушек и в основании легких	Фиброзные изменения часто характеризуются ретикулярными изменениями в верхних и средних легочных зонах, часто с одновременным нарушением расположения легочных сосудов (нарушение архитектоники легкого)
Изменения паренхимы легкого: обычно представлены диффузным снижением воздушности легких по типу «матового стекла», равномерным или в виде рассеянных участков, могут напоминать картину отека легких. Значительно реже наблюдаются участки консолидации	Признаки уменьшения объема легких или отдельных долей, особенно важные при поражении верхних долей легких
Картина ретикулярных изменений в виде ячеистой деформации легочного рисунка в верхних и средних легочных зонах	Признаки легочной артериальной гипертензии (митральная конфигурация сердечной тени, расширение сосудов в корнях легких, часто – обеднение периферического сосудистого рисунка)

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит.

- сканирование на спокойном (не форсированном) задержанном вдохе;
- сканирование на выдохе (экспираторная КТ) обычно не требуется, но может быть выполнено при стандартном сканировании для уточнения изменений в легочной ткани, в частности, оценки симптома мозаичной плотности;
- сканирование в положении на животе (прон-позиция) обычно не требуется, но выполняется рентгенологом для дифференциальной диагностики изменений в гравитационно-зависимых отделах легких;
- внутривенное контрастирование обычно не требуется, за исключением случаев клинически обоснованных подозрений на ТЭЛА.

**Компьютерно-томографические диагностические категории нефибротического гиперчувствительного пневмонита**

Компьютерно-томографические диагностические категории нефибротического ГП представлены в табл. 6S [1].

**Компьютерно-томографические диагностические категории фибротического гиперчувствительного пневмонита**

Компьютерно-томографические диагностические категории фибротического ГП представлены в табл. 7S [1].

**Таблица 6S**  
*Компьютерно-томографические диагностические категории нефибротического гиперчувствительного пневмонита [1]*  
**Table 6S**  
*Computed tomographic diagnostic categories of non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis [1]*

Типичный ГП	Возможный ГП	Сомнительный (неопределенный) ГП
<p><b>Описание</b></p> <p>Паттерн типичного ГП повышает вероятность клинического диагноза ГП. В него входит минимум 1 КТВР-симптом, указывающий на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфильтрацию паренхимы</li> <li>• патологию мелких ДП</li> </ul> <p>Оба признака должны быть распределены диффузно</p>	<p>Паттерны возможного ГП неспецифичны, но описаны при ГП</p>	<p>Не описан</p>
<p><b>Признаки</b></p> <p>КТВР-признаки паренхиматозной инфильтрации:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• «матовое стекло»</li> <li>• мозаичная воздушность</li> <li>• КТВР-признаки патологии мелких ДП</li> <li>• центрилобулярные узелки</li> <li>• «воздушные ловушки»</li> </ul> <p>Распределение патологии паренхимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузное в краниокаудальном направлении (с некоторой сохранностью базальных отделов или без нее)</li> <li>• диффузное в аксиальном направлении</li> </ul>	<p>Патология паренхимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• однородное и слабо выраженное «матовое стекло»</li> <li>• участки консолидации</li> <li>• кисты</li> </ul> <p>Распределение патологии паренхимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузное в краниокаудальном направлении (возможно преобладание в базальных отделах)</li> <li>• диффузное в аксиальном направлении (возможно перибронховаскулярное)</li> </ul>	<p>Не описан</p>

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ДП – дыхательные пути.

**Таблица 7S**  
*Компьютерно-томографические диагностические категории фибротического гиперчувствительного пневмонита [1]*  
**Table 7S**  
*Computed tomographic diagnostic categories of fibrotic hypersensitivity pneumonitis [1]*

Типичный ГП	Возможный ГП	Сомнительный (неопределенный) ГП
<p><b>Описание</b></p> <p>Паттерн типичного ГП повышает вероятность клинического диагноза ГП. В него входят:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• КТВР-паттерн легочного фиброза (см. ниже)</li> <li>• минимум 1 КТВР-симптом, указывающий на патологию мелких ДП</li> </ul>	<p>Паттерны возможного ГП предполагаются в случаях, если КТВР-паттерн и / или распределение легочного фиброза отличается от типичного паттерна ГП; фиброз должен сопровождаться признаками патологии мелких ДП</p>	<p>Паттерн сомнительного ГП предполагается в случаях, если данные КТ не соответствуют ни типичному, ни возможному паттернам ГП</p>

Начало. Окончание табл. 7S см. на стр. 13

Окончание табл. 7S. Начало см. на стр. 30

Признаки	Варианты паттерна легочного фиброза:	Возможные паттерны:
КТВР-признаки легочного фиброза обычно состоят из линейных уплотнений неправильной формы, либо грубых ретикулярных изменений с нарушением структуры легочной ткани; тракционные бронхоэктазы и «сотое легкое» могут присутствовать, но не преобладают		
Распределение фиброза может быть:	• паттерн ОИП: базальное и субплевральное распределение «сотого легкого» с тракционными бронхоэктазами или без них (в соответствии с международными клиническими рекомендациями по диагностике ИЛФ, 2018) [34]	• паттерн ОИП (в соответствии с международными клиническими рекомендациями по диагностике ИЛФ, 2018) [34]
• хаотичным как в краниокаудальном, так и в аксиальном направлениях	• слабовыраженные признаки легочного фиброза на фоне распространенного «матового стекла»	• паттерн вероятной ОИП (в соответствии с международными клиническими рекомендациями по диагностике ИЛФ, 2018) [34]
<i>или</i>	Варианты распределения легочного фиброза:	• паттерн фиброзирующей НСИП
• с преобладанием в средних отделах легких	• в аксиальном направлении: перибронховаскулярное, субплевральное	• паттерн организуемой пневмонии
<i>или</i>	• в краниокаудальном направлении: преобладание в верхних отделах легких, соответствующее поражению мелких ДП	• истинно неопределенный паттерн
• преобладать в верхних и средних отделах при относительной сохранности нижних отделов легких	• центрилобулярные узелки	
КТВР-признаки патологии мелких ДП:	• паттерн «трех плотностей» и / или «воздушные ловушки»	
• центрилобулярные узелки и / или «матовое стекло»		
• мозаичная воздушность легочной ткани, паттерн «трех плотностей» и / или «воздушные ловушки» (часто в долевым распределении)		

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ДП – дыхательные пути.

### Гистологические диагностические категории нефибротического гиперчувствительного пневмонита

Гистологические диагностические категории нефибротического ГП представлены в табл. 8S [1].

### Гистологические диагностические категории фибротического гиперчувствительного пневмонита

Гистологические диагностические категории фибротического ГП представлены в табл. 9S [1].

### Приложение Б Алгоритмы действий врача

Алгоритмы действий врача представлены на рисунке.

### Приложение В Информация для пациента

ГП – заболевание легких, возникающее в результате чрезмерной реакции иммунной системы на многократные воздействия на органы дыхания человека

Таблица 8S  
Гистологические диагностические категории нефибротического гиперчувствительного пневмонита [1]

Table 8S  
Histologic diagnostic categories of non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis [1]

Типичный ГП	Возможный ГП	Сомнительный (неопределенный) ГП
1. Интерстициальная пневмония клеточного типа:	1. Интерстициальная пневмония клеточного типа:	Признаки 1 и 2 из первого столбца
• бронхиолоцентрическое распределение	• бронхиолоцентрическое распределение	Отдельные паттерны: паттерн НСИП клеточного типа, паттерн организуемой пневмонии или перибронхиолярная метаплазия без других признаков фиброзирующего ГП
• паттерн, подобный НСИП клеточного типа	• паттерн, подобный НСИП клеточного типа	<i>и</i>
• преобладание лимфоцитов	• преобладание лимфоцитов	Отсутствие признаков альтернативного заболевания

Начало. Окончание табл. 8S см. на стр. 32

Окончание табл. 7S. Начало см. на стр. 31

<p>2. Бронхиолит клеточного типа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• преобладание лимфоцитов, но не более чем перибронхиоларные лимфоидные фокусы с герминативным центром</li> <li>• паттерн организующейся пневмонии с тельцами Массона</li> <li>• «пенистые» макрофаги в терминальных ДП</li> </ul>	<p>2. Бронхиолит клеточного типа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• преобладание лимфоцитов, но не более чем перибронхиоларные лимфоидные фокусы с герминативным центром</li> <li>• паттерн организующейся пневмонии с тельцами Массона</li> <li>• «пенистые» макрофаги в терминальных ДП</li> </ul>	<p>Преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</p> <p>Выраженная лимфоидная гиперплазия</p> <p>Множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</p> <p>Аспирированные частицы</p>
<p>3. Плохо сформированные гранулемы без некроза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рыхлые скопления эпителиоидных клеток и / или гигантских многоядерных клеток ± цитоплазматические включения</li> <li>• расположены в перибронхиоларном интерстиции, терминальных ДП и / или участках организующейся пневмонии</li> </ul>	<p>3. Отсутствие признаков альтернативного заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</li> <li>• выраженная лимфоидная гиперплазия</li> </ul>	
<p>4. Отсутствие признаков альтернативного заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</li> <li>• выраженная лимфоидная гиперплазия</li> <li>• множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</li> <li>• аспирированные частицы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</li> <li>• аспирированные частицы</li> </ul>	

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ДП – дыхательные пути.

*Таблица 9S  
Гистологические диагностические категории фибротического гиперчувствительного пневмонита [1]*

*Table 9S  
Histologic diagnostic categories of fibrotic hypersensitivity pneumonitis [1]*

Типичный ГП	Возможный ГП	Сомнительный (неопределенный) ГП
<p>1. Хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение архитектоники легочной паренхимы, фибробластические фокусы ± субплевральное «сотовое легкое»</li> <li>• паттерн, подобный фиброзирующей НСИП</li> </ul>	<p>1. Хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение архитектоники легочной паренхимы, фибробластические фокусы ± субплевральное «сотовое легкое»</li> <li>• паттерн, подобный фиброзирующей НСИП</li> </ul>	<p>1. Хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение архитектоники легочной паренхимы, фибробластические фокусы ± субплевральное «сотовое легкое»</li> <li>• паттерн, подобный фиброзирующей НСИП</li> </ul>
<p>2. Бронхоцентрический фиброз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± перибронхиальная метаплазия</li> <li>• ± «фиброзные мостики» (между субплевральными и центриацинарными или соседними центриацинарными фокусами фиброза)</li> </ul>	<p>2. Бронхоцентрический фиброз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± перибронхиальная метаплазия</li> <li>• ± «фиброзные мостики» (между субплевральными и центриацинарными или соседними центриацинарными фокусами фиброза)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ± интерстициальная пневмония клеточного типа</li> <li>• ± бронхиолит клеточного типа</li> <li>• ± паттерн организующейся пневмонии</li> </ul>
<p>3. Плохо сформированные гранулемы без некроза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ± интерстициальная пневмония «клеточного» типа</li> <li>• ± бронхиолит «клеточного» типа</li> <li>• ± паттерн организующейся пневмонии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ± интерстициальная пневмония клеточного типа</li> <li>• ± паттерн организующейся пневмонии</li> <li>• ± бронхиолит клеточного типа</li> </ul>	<p><i>и</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие признаков альтернативного заболевания</li> <li>• преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</li> <li>• выраженная лимфоидная гиперплазия</li> </ul>
<p><i>и</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие признаков альтернативного заболевания</li> <li>• преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</li> <li>• выраженная лимфоидная гиперплазия</li> <li>• множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</li> <li>• аспирированные частицы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие признаков альтернативного заболевания</li> <li>• преобладание плазматических клеток над лимфоцитами</li> <li>• выраженная лимфоидная гиперплазия</li> <li>• множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</li> <li>• аспирированные частицы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• множественные хорошо сформированные гранулемы или гранулемы с некрозом</li> <li>• аспирированные частицы</li> </ul>

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

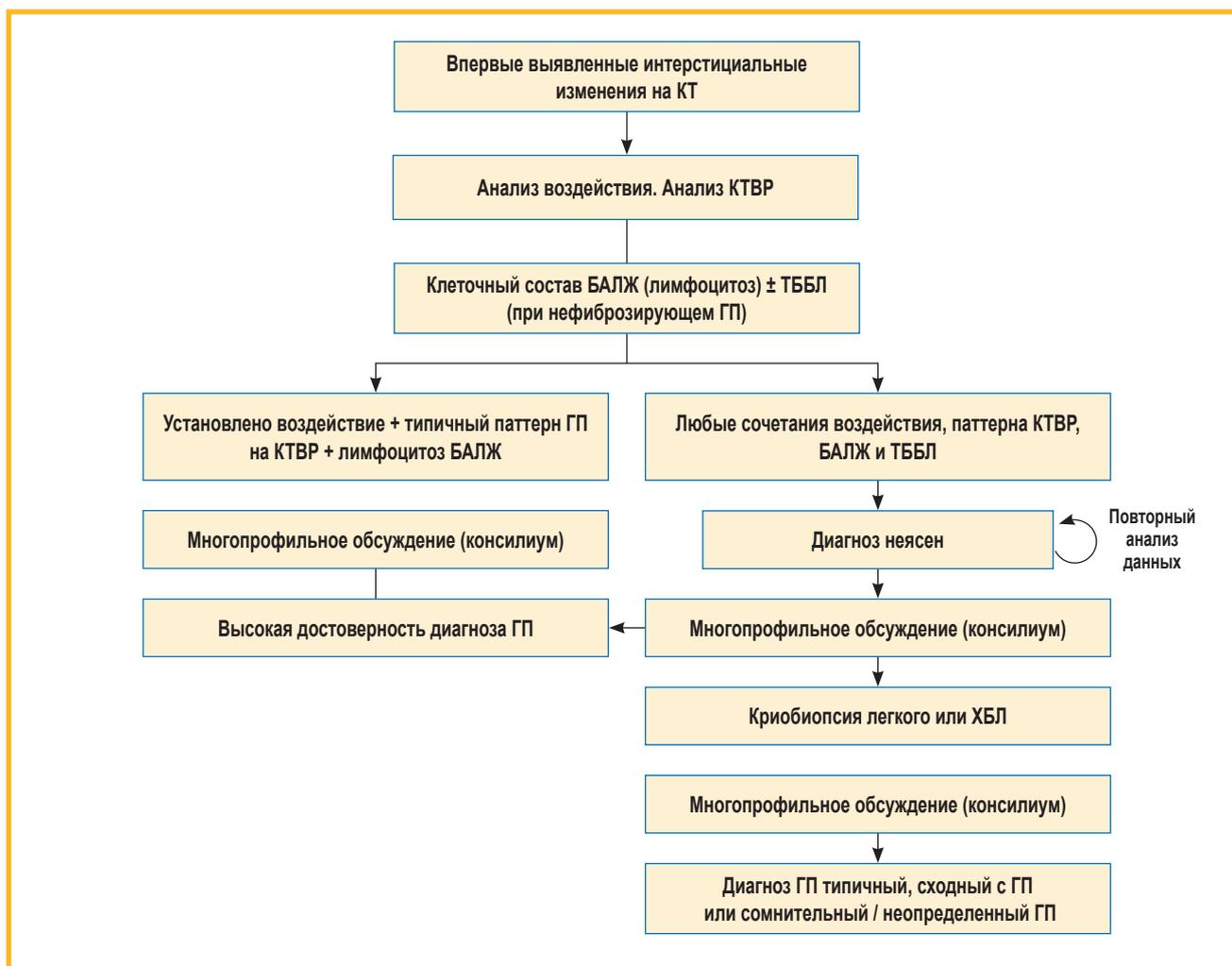


Рисунок. Алгоритмы действий врача

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; КТ – компьютерная томография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; БАЛЖ – бронхоальвеолярный лаваж; ТББЛ – трансbronхиальная биопсия легкого; ХБЛ – хирургическая биопсия легкого.

Figure. Diagnostic algorithm

различных аллергенов и других неблагоприятных факторов внешней среды. При благоприятном течении ГП на фоне устранения неблагоприятных воздействий и / или лечения болезнь заканчивается полным выздоровлением. В некоторых случаях, чаще при продолжении неблагоприятного воздействия или несвоевременном начале лечения, болезнь может прогрессировать и приводить к уплотнению (фиброзированию) легочной ткани и необратимому прогрессирующему снижению легочной функции, в первую очередь способности легких доставлять кислород ко всем органам. ГП чаще развивается во второй половине жизни, однако может возникнуть и в более молодом возрасте.

Факторами, с которыми связан риск развития ГП, являются:

- контакт с пером птиц (подушки, набитые пером, перьевые и пуховые изделия, птицеводство);
- контакт с сельскохозяйственными и другими животными (мех, шкуры, животноводство);
- контакт с плесенью (увлажнители, кондиционеры, бассейны, джакузи, заплесневелое сено, овоще- и зернохранилища, компост, почва, отходы дере-

вообработки, духовые музыкальные инструменты, аппараты для терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP), дрожжи, производство сыра, вина, пива и т. д.);

- контакт с органической пылью (растительная пыль, переработка раковин моллюсков, рыбьей чешуи, мука, соя и т. д.);
- контакт с некоторыми видами бактерий, которые размножаются во влажной среде и загрязняют бассейны, джакузи, кондиционеры, увлажнители воздуха, сточные воды и т. д.;
- контакт с неорганическими соединениями (средства бытовой химии, лак для волос, стоматологические материалы, акрил, эпоксидные смолы, металлы и т. д.).

#### Симптомы гиперчувствительного пневмонита

Симптомы ГП неспецифичны и аналогичны проявлениям многих других бронхолегочных заболеваний: кашель, одышка при физической нагрузке (сначала при более высокой, затем, по мере прогрес-

сирования заболевания, — при меньшей нагрузке), слабость, иногда — снижении массы тела, повышении температуры. Заболевание может начинаться остро, в течение нескольких дней или недель, либо постепенно, в течение месяцев или лет. Нередко первые проявления самостоятельно исчезают или уменьшаются без лечения через несколько дней или недель, но с течением времени могут возобновляться либо усиливаться. После успешного лечения также возможны рецидивы.

Для подтверждения диагноза необходимо вспомнить все возможные неблагоприятные воздействия, даже те, которым Вы подвергались достаточно давно. Помимо этого, для уточнения характера и тяжести поражения легких необходимо выполнить ряд исследований.

При подозрении на ГП минимальный план обследования включает в себя:

- исследование функции внешнего дыхания (спирография, при возможности — бодиплетизмография и исследование DL<sub>CO</sub>);
- КТ легких. Обычная РГ легких не подходит для диагностики любых ИЗЛ, включая ГП, т. к. не обладает достаточной разрешающей способностью.

Если после тщательного расспроса, осмотра и проведенных исследований у врача остаются сомнения в диагнозе, то проводится биопсия легких. Биопсия — процедура, при которой хирург в ходе хирургической операции получает маленький фрагмент легочной ткани, который затем исследуется под микроскопом. Иногда биопсию можно получить более простым и щадящим способом — при бронхоскопии, однако полученные таким путем фрагменты легочной ткани

очень маленького размера и не всегда позволяют оценить изменения в легких.

### Лечение гиперчувствительного пневмонита

Лечение ГП начинается с устранения предполагаемого воздействия и системной противовоспалительной терапии, к препаратам которой в данном случае относятся ГКС системного действия, микофеноловая кислота\*, \*\*, азатиоприн\*, \*\* и ритуксимаб\*, \*\*. Если несмотря на такое лечение, одышка прогрессирует, легочная функция продолжает снижаться, а по данным КТ легких увеличиваются фиброзные изменения в легких, то к лечению добавляется нинтеданиб (антифибротическая терапия), при помощи которого можно замедлить дальнейшее ухудшение состояния. Следует узнать у своего лечащего врача о возможности наблюдения и лечения в научно-исследовательском учреждении с опытом лечения ИЗЛ, где могут быть доступны современные лекарственные препараты.

При развитии хронической ДН с гипоксемией (низкое содержание кислорода в крови) назначается длительная кислородотерапия с помощью концентраторов кислорода. Помимо стационарных концентраторов кислорода, имеющих большие размеры и вес, сегодня доступны портативные концентраторы, благодаря которым пациент может выходить из дома на прогулки.

Всем больным ГП необходима легочная реабилитация с применением дыхательных упражнений, которые способствуют уменьшению одышки и улучшению общего состояния.

## Приложение Г

### Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

#### Приложение Г1. Вопросник для установления потенциального этиотропного фактора хронического гиперчувствительного пневмонита

Название: Вопросник воздействий при хроническом гиперчувствительном пневмоните (*Chronic Hypersensitivity Pneumonitis Exposure Questionnaire*) [135].

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить) \_\_\_\_\_

Назначение: выявление потенциального этиотропного фактора хронического ГП у данного пациента.

#### Вопросник воздействий при хроническом гиперчувствительном пневмоните

**Часть 1.** Вспомните места, где Вы регулярно проводите время (дом, работа, другие места, например, гараж, подвал) и отметьте воздействия, которым Вы подвергаетесь регулярно.

• Видимая плесень	• Птицы / птичьи перья / помет
• Запах плесени	• Заплесневелое сено / силос
• Повреждение водой, влажность, протечка	• Органические вещества (навоз, компост)

• Увлажнители / кондиционеры с водными резервуарами	• Изоцианаты (аэрозольная краска, полиуретан, лак)
• Джакузи / бассейны / СПА	• Жидкости для металлообработки (хладоагенты, смазки)
• Пуховые или перьевые изделия	• Овощеводство (выращивание грибов, сортировка лука)
• Испарения / газы / дымы	• Производство продуктов питания (сыр)
• Духовые музыкальные инструменты	• Деревообработка (древесная пыль, плесень на дереве, пробка, клен)

Подвергались ли Вы каким-либо другим воздействиям?

**Часть 2.** Для каждого воздействия, которое Вы отметили в части 1, укажите следующие детали:

Воздействие	1	2	3
Дата начала воздействия (месяц / год)	___ / ___	___ / ___	___ / ___
Дата начала симптомов (месяц / год)	___ / ___	___ / ___	___ / ___
Уменьшились ли симптомы после устранения воздействия	Да / нет	Да / нет	Да / нет
Как долго продолжалось воздействие?	• < 1 мес. • 1–3 мес. • 3–6 мес. • 6–12 мес. • 1–5 лет • > 5 лет	• < 1 мес. • 1–3 мес. • 3–6 мес. • 6–12 мес. • 1–5 лет • > 5 лет	• < 1 мес. • 1–3 мес. • 3–6 мес. • 6–12 мес. • 1–5 лет • > 5 лет

**Ключ (интерпретация):** выбранные пациентом воздействия с учетом сроков, длительности воздействия и связи с симптомами заболевания могут рассматриваться в качестве потенциальных этиотропных факторов ГП у данного пациента.

**Пояснение.** Вопросник помогает пациенту вспомнить те воздействия, которым он регулярно подвергался, а также установить сроки и длительность этих воздействий и оценить их потенциальную роль в развитии заболевания.

## Приложение Г2. Шкала Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council – MRC; 1966*) [136]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки;
- индекс;
- вопросник;
- другое (уточнить) \_\_\_\_\_

Назначение: оценка тяжести одышки при повседневной физической активности.

Содержание (шаблон):

Оценка в баллах	Тяжесть	Описание
1	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
2	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшую возвышенность
3	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее по сравнению с другими людьми того же возраста либо необходимо останавливаться при ходьбе в своем темпе по ровной местности
4	Тяжелая	Необходимо останавливаться из-за одышки через 100 м или через несколько минут спокойной ходьбы по ровной местности
5	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома либо появляется при одевании и раздевании

**Ключ (интерпретация):** более высокий балл соответствует более тяжелой одышке при повседневной физической активности.

**Пояснение.** Шкала MRC используется для оценки одышки пациента и мониторинга его состояния на фоне лечения, в частности, легочной реабилитации.

## Список сокращений

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ГП – гиперчувствительный пневмонит  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДКТ – длительная кислородотерапия  
 ДН – дыхательная недостаточность  
 ДП – дыхательные пути  
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких  
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз  
 КТ – компьютерная томография  
 НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония  
 ОШ – отношение шансов  
 РГ – рентгенография  
 ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легкого  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ХБЛ – хирургическая биопсия легкого  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест  
 DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода  
 IgG – иммуноглобулин G  
 SpO<sub>2</sub> – насыщение кислородом периферических капилляров

## Литература / References

- 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.
- Selman M., Pardo A., King T.E.Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513ci.
- Camarena A., Juarez A., Mejia M. et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1528–1533. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2004023.
- Camarena A., Aquino-Galvez A., Falfan-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.
- Aquino-Galvez A., Camarena A., Montañó M. et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp. Mol. Pathol.* 2008; 84 (2): 173–177. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.01.002.
- Hill M.R., Briggs L., Montañó M.M. et al. Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) protect against susceptibility in pigeon breeders' disease. *Thorax.* 2004; 59 (7): 586–590. DOI: 10.1136/thx.2003.012690.
- Jinta T., Miyazaki Y., Kishi M. et al. The pathogenesis of chronic HP in common with IPF. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (4): 613–620. DOI: 10.1309/ajcpk8rpx7tqrq.
- Fernandez Perez E.R., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/annalsats.201704-288oc.
- Hanak V., Golbin J.M., Ryu J.H. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (7): 812–816. DOI: 10.4065/82.7.812.
- Yoshida K., Suga M., Nishiura Y. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis in Japan: data on a nationwide epidemiological study. *Occup. Environ. Med.* 1995; 52 (9): 570–574. DOI: 10.1136/oem.52.9.570.
- Dalphin J.C. [Extrinsic allergic alveolitis in agricultural environment]. *Rev. Prat.* 1992; 42 (14): 1790–1796 (in French).
- Morell F., Villar A., Ojanguren I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol.* 2021; 57 (2): 87–93. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
- 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.
- Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология.* 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510. / Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
- Reich J.M. Chirping rales in bird-fancier's lung. *Chest.* 1993; 104 (1): 326–327. DOI: 10.1378/chest.104.1.326b.
- Lacasse Y., Selman M., Costabel U. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (8): 952–958. DOI: 10.1164/rccm.200301-137oc.
- Черняк Б.А., Воржева И.И., Трофименко И.Н. Гиперчувствительный пневмонит: от этиологии и патогенеза к диагностике и лечению. *Фарматека.* 2021; 28 (5): 17–31. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.17-31. / Chernyak B.A., Vorzheva I.I., Trofimenko I.N. [Hypersensitive pneumonitis: from etiology and pathogenesis to diagnosis and treatment]. *Farmateka.* 2021; 28 (5): 17–31. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.17-31 (in Russian).
- Kumar R., Spalgais S., Ranga V. Hypersensitivity pneumonitis: clinical, radiological and pathological profile of 103 patients from North India. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2020; 90 (3). DOI: 10.4081/monaldi.2020.1307.
- Sakamoto S., Furukawa M., Shimizu H. et al. Clinical and radiological characteristics of ultrasonic humidifier lung and summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2020; 174: 106196. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106196.
- Onishi Y., Kawamura T., Higashino T. et al. Clinical features of chronic summer-type hypersensitivity pneumonitis and proposition of diagnostic criteria. *Respir. Investig.* 2020; 58 (1): 59–67. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.09.003.
- Fernandez Perez E.R., Swigris J.J., Forssen A.V. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013; 144 (5): 1644–1651. DOI: 10.1378/chest.12-2685.
- Johansson K.A., Elicker B.M., Vittinghoff E. et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2016; 71 (10): 951–954. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208286.
- Авдеев С.Н. Гиперчувствительный пневмонит. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99. / Avdeev S.N. [Hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 88–99. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-88-99 (in Russian).
- Демко И.В., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю. и др. Гиперчувствительный пневмонит. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015; (58): 109–114. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/775> / Demko I.V., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu. et al. [Hypersensitivity pneumonitis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2015; (58): 109–114. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/775> (in Russian).
- Lacasse Y., Girard M., Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2012; 142 (1): 208–217. DOI: 10.1378/chest.11-2479.
- Pereira C.A.C., Soares M.R., Boaventura R. et al. Squawks in interstitial lung disease prevalence and causes in a cohort of one thousand patients. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (29): e16419. DOI: 10.1097/MD.00000000000016419.

28. Rodrigo M.J., Benavent M.I., Cruz M.J. et al. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57 (3): 159–164. DOI: 10.1136/oem.57.3.159.
29. Perez-Padilla R., Salas J., Chapela R. et al. Mortality in Mexican patients with chronic pigeon breeder's lung compared with those with usual interstitial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (1): 49–53. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.49.
30. Ohtsuka Y., Munakata M., Tanimura K. et al. Smoking promotes insidious and chronic farmer's lung disease, and deteriorates the clinical outcome. *Intern. Med.* 1995; 34 (10): 966–971. DOI: 10.2169/internalmedicine.34.966.
31. De Sadeleer L.J., Hermans F., De Dycker E. et al. Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: a single-centre cohort study. *J. Clin. Med.* 2018; 8 (1): 14. DOI: 10.3390/jcm8010014.
32. Sema M., Miyazaki Y., Tsutsui T. et al. Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance. *Immun. Inflamm. Dis.* 2018; 6 (1): 154–162. DOI: 10.1002/iid3.202.
33. Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J. et al. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (7): 1013–1021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-569OC.
34. Fernández Pérez E.R., Koelsch T.L., Leone P.M. et al. Clinical decision-making in hypersensitivity pneumonitis: diagnosis and management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 41 (2): 214–228. DOI: 10.1055/s-0040-1701250.
35. Nishimura K., Izumi T., Kitaichi M. et al. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest.* 1993; 104 (4): 1149–1155. DOI: 10.1378/chest.104.4.1149.
36. Ahmed Sh., Khanduri S., Husain M. et al. Diagnostic accuracy of multidetector CT in detection of early interstitial lung disease with its role in characterization. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8253. DOI: 10.7759/cureus.8253.
37. Shobeirian F., Mehrian P., Doroudinia A. Hypersensitivity pneumonitis high-resolution computed tomography findings, and their correlation with the etiology and the disease duration. *Prague Med. Rep.* 2020; 121 (3): 133–141. DOI: 10.14712/23362936.2020.12.
38. Salisbury M., 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.
39. Hodgson M.J., Parkinson D.K., Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: a metaanalysis of secular trend. *Am. J. Ind. Med.* 1989; 16 (1): 45–53. DOI: 10.1002/ajim.4700160106.
40. Hirschmann J.V., Pipavath S.N., Godwin J.D. Hypersensitivity pneumonitis: a historical, clinical, and radiologic review. *Radiographics.* 2009; 29 (7): 1921–1938. DOI: 10.1148/rg.297095707.
41. Glazer C.S., Rose C.S., Lynch D.A. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J. Thorac. Imaging.* 2002; 17 (4): 261–272. DOI: 10.1097/00005382-200210000-00003.
42. Черняев А.Л., Кусраева Э.В., Самсонова М.В. и др. Клинико-рентгено-морфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (4): 93–102. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-93-102. / Cherniaev A.L., Kusraeva E.V., Samsonova M.V. et al. [Clinical, radiologic, and morphological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2021; 20 (4): 93–102. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-93-102 (in Russian).
43. 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.
44. Castonquay M., Ryu J., Yi E., Tazelaar H. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum. Pathol.* 2015; 46 (4): 607–613. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.12.017.
45. Chiba S., Tsuchiya K., Akashi T. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest.* 2016; 149 (6): 1473–1481. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.030.
46. Kitaichi M., Shimizu S., Tamaya M. et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma O.P., ed. Clinical focus series, hypersensitivity pneumonitis. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013: 22–32. Available at: [https://books.google.ru/books/about/Clinical\\_Focus\\_Series.html?id=-jYFjqr0UYkC&redir\\_esc=y](https://books.google.ru/books/about/Clinical_Focus_Series.html?id=-jYFjqr0UYkC&redir_esc=y)
47. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255st.
48. Akashi T., Takemura T., Ando N. et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 131 (3): 405–415. DOI: 10.1309/ajcpnwx4slzrp9sw.
49. Ohtani Y., Saiki S., Kitaichi M. et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation: an application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2005; 60 (8): 665–671. DOI: 10.1136/thx.2004.027326.
50. Reynolds H.Y. Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (5): 479–485. DOI: 10.1097/mcp.0b013e32832d03ef.
51. Cordeiro C.R., Jines J.C., Alfaro T., Ferreira A.J. Bronchoalveolar lavage in occupational lung diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (5): 504–513. DOI: 10.1055/s-2007-991523.
52. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (11): 1043–1047. DOI: 10.1164/rccm.200808-1313oc.
53. Morell F., Villar A., Montero M.A. 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.
54. 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.
55. Welker L., Jorres R.A., Costabel U., Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (6): 1000–1006. DOI: 10.1183/09031936.04.00101303.
56. Adams T.N., Newton C.A., Batra K. et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Lung.* 2018; 196 (5): 617–622. DOI: 10.1007/s00408-018-0139-1.
57. 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.
58. Santos V., Martins N., Sousa C. et al. Hypersensitivity pneumonitis: main features characterization in a Portuguese cohort. *Pulmonology.* 2020; 26 (3): 130–137. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.09.004.
59. Kebbe J., Abdo T. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (Suppl. 10): S996–1010. DOI: 10.21037/jtd.2017.06.39.
60. Pajares V., Puzo C., Castillo D. et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014; 19 (6): 900–906. DOI: 10.1111/resp.12322.
61. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
62. Sindhwani G., Shirazi N., Sodhi R. et al. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without “idiopathic pulmonary fibrosis pattern” on HRCT scan: Experience from a tertiary care center of North India. *Lung India.* 2015; 32 (5): 453–456. DOI: 10.4103/0970-2113.164148.
63. Lacasse Y., Fraser R.S., Fournier M., Cormier Y. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer's lung disease. *Chest.* 1997; 112 (6): 1459–1465. DOI: 10.1378/chest.112.6.1459.
64. Chami H.A., Diaz-Mendoza J., Chua A. et al. Transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18 (1): 148–161. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-421OC.
65. Ayed A.K., Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of ILD: a randomised controlled trial. *J. R. Coll.*

- Surg. Edinb.* 2000; 45 (3): 159–163. Available at: <https://europepmc.org/article/med/10881481>
66. Miller J.D., Urschel J.D., Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70 (5): 1647–1650. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01913-5.
  67. Blewett C.J., Bennett W.F., Miller J.D., Urschel J.D. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (4): 1113–1115. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02657-6.
  68. Ayed A.K. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: a prospective study. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2003; 44 (1): 115–118. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/cardiovascular-surgery/article.php?cod=R37Y-2003N01A0115>
  69. Yamaguchi M., Yoshino I., Suemitsu R. et al. Elective video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2004; 12 (1): 65–68. DOI: 10.1177/021849230401200116.
  70. Lettieri C.J., Veerappan G.R., Helman D.L. et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest.* 2005; 127 (5): 1600–1605. DOI: 10.1378/chest.127.5.1600.
  71. Coutinho G.F., Pancas R., Magalhães E. et al. Diagnostic value of surgical lung biopsy: comparison with clinical and radiological diagnosis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33 (5): 781–785. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.02.008.
  72. Guerra M., Miranda J.A., Leal F., Vouga L. [Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy]. *Rev. Port. Pneumol.* 2009; 15 (3): 433–442. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30144-6 (in English, Portuguese).
  73. Fibla J.J., Molins L., Blanco A. et al. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a prospective, multi-center study in 224 patients. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (3): 81–85. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.11.002.
  74. Rotolo N., Imperatori A., Dominioni L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease. Experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/282987224\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_surgical\\_lung\\_biopsy\\_for\\_interstitial\\_disease\\_Experience\\_of\\_161\\_consecutive\\_patients\\_from\\_a\\_single\\_institute\\_in\\_Italy](https://www.researchgate.net/publication/282987224_Efficacy_and_safety_of_surgical_lung_biopsy_for_interstitial_disease_Experience_of_161_consecutive_patients_from_a_single_institute_in_Italy)
  75. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
  76. Lettieri C.J., Veerappan G.R., Helman D.L. et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest.* 2005; 127 (5): 1600–1605. DOI: 10.1378/chest.127.5.1600.
  77. Park J.H., Kim D.K., Kim D.S. et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (6): 1115–1119. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.02.035.
  78. Kreider M.E., Hansen-Flaschen J., Ahmad N.N. et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (3): 1140–1144. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002.
  79. Hanzawa S., Tateishi T., Takemura T. et al. The Analysis of surgical lung biopsy and explanted lung specimens sheds light on the pathological progression of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Intern. Med.* 2019; 58 (8): 1145–1150. DOI: 10.2169/internalmedicine.1142-18.
  80. Wright J.L., Churg A., Hague C.J. et al. Pathologic separation of idiopathic pulmonary fibrosis from fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Mod. Pathol.* 2020; 33 (4): 616–625. DOI: 10.1038/s41379-019-0389-3.
  81. Tibana R.C.C., Soares M.R., Storrer K.M. et al. Clinical diagnosis of patients subjected to surgical lung biopsy with a probable usual interstitial pneumonia pattern on high-resolution computed tomography. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 299. DOI: 10.1186/s12890-020-01339-9.
  82. Mooney J.J., Koth L.L. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 371–372. DOI: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
  83. Xu J.F., Shen L., Zhang Y. et al. Lung biopsy-proved hypersensitivity pneumonitis without known offending antigen: characteristics and follow-up. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (3): 297–304. DOI: 10.1111/crj.12071.
  84. Fernández Pérez E.R., Travis W.D., Lynch D.A. et al. Executive summary diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2021; 160 (2): 595–615. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.067.
  85. Nowicka U., Wiatr E., Radzikowska E. et al. Pulmonary function abnormalities in regard to age at the time of diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 861: 75–84. DOI: 10.1007/5584\_2015\_137.
  86. 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.
  87. Tafuro F., Corradi M. An approach to interpreting restrictive spirometric pattern results in occupational settings. *Med. Lav.* 2016; 107 (6): 419–436. Available at: <https://typeset.io/papers/an-approach-to-interpreting-restrictive-spirometric-pattern-3dk2tzebj8>
  88. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T. et al. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 243. DOI: 10.1186/s12890-021-01608-1.
  89. Ziora D., Jastrzebski D., Lubina M. et al. High-resolution computed tomography in hypersensitivity pneumonitis – correlation with pulmonary function. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2005; 12 (1): 31–34. Available at: <https://www.aaem.pl/High-resolution-computed-tomography-in-hypersensitivity-pneumonitis-correlationwith,72916,0,2.html>
  90. Schmidt C.D., Jensen R.L., Christensen L.T. et al. Longitudinal pulmonary function changes in pigeon breeders. *Chest.* 1988; 93 (2): 359–363. DOI: 10.1378/chest.93.2.359.
  91. 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.
  92. Guerrero Zúñiga S., Sánchez Hernández J., Mateos Toledo H. et al. Small airway dysfunction in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respirology.* 2017; 22 (8): 1637–1642. DOI: 10.1111/resp.13124.
  93. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
  94. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K. et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9.
  95. Dias O.M., Baldi B.G., Ferreira J.G. et al. Mechanisms of exercise limitation in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (3): 00043–2018. DOI: 10.1183/23120541.00043-2018.
  96. Dowman L., Hill C.J., Holland A.E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (10): CD006322. DOI: 10.1002/14651858.CD006322.pub3.
  97. Tonelli R., Cocconcelli E., Lanini B. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 130. DOI: 10.1186/s12890-017-0476-5.
  98. Holland A.E., Hill C.J., Conron M. et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63 (6): 549–554. DOI: 10.1136/thx.2007.088070.
  99. Alhamad E.H., Cal J.G. Predictors of mortality in interstitial lung disease patients without pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Med.* 2020; 15 (4): 238–243. DOI: 10.4103/atm.ATM\_438\_20.
  100. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-219oc.
  101. Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 467. DOI: 10.3390/life13020467.
  102. Walters G.I., Mokhlis J.M., Moore V.C. et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. *Respir. Med.* 2019; 155: 19–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.026.

103. Ohtani Y., Inase N., Miyake S. et al. Fatal outcome in chronic bird fancier's lung. *Am. J. Med.* 2002; 112 (7): 588–590. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01030-6.
104. de Gracia J., Morell F., Bofill J.M. et al. Time of exposure as a prognostic factor in avian hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 1989; 83 (2): 139–143. DOI: 10.1016/s0954-6111(89)80230-6.
105. Kawamoto Y., Oda S., Tanaka M. Antigen avoidance in people with hypersensitivity pneumonitis: a scoping review. *Heart Lung.* 2021; 50 (3): 407–416. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.023.
106. Quirce S., Vandenplas O., Campo P. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy.* 2016; 71 (6): 765–779. DOI: 10.1111/all.12866.
107. Spagnolo P., Rossi G., Cavazza A. et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (4): 237–250. Available at: <https://www.jiacci.org/issues/vol25issue4/1.pdf>
108. Cormier Y., Bélanger J. Long-term physiologic outcome after acute farmer's lung. *Chest.* 1985; 87 (6): 796–800. DOI: 10.1378/chest.87.6.796.
109. Kokkarinen J.I., Tukiainen H.O., Terho E.O. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 3–5. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.3.
110. Орлова Г.П. Особенности лечебной тактики при профессиональных интерстициальных заболеваниях легких. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017; (9): 144. Доступно на: <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/890> / Orlova G.P. [Peculiarities of therapeutic tactics in occupational interstitial lung diseases]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2017; (9): 144. Available at: <https://www.journal-irioh.ru/jour/article/view/890> (in Russian).
111. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernández Pérez E.R. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (3): 00016–2017. DOI: 10.1183/23120541.00016-2017.
112. Alberti M.L., Rincon-Alvarez E., Buendia-Roldan I., Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: diagnostic and therapeutic challenges. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 718299. DOI: 10.3389/fmed.2021.718299.
113. Hayat Syed M.K., Bruck O., Kumar A., Surani S. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit: principles of diagnostic evaluation and management. *World J. Crit. Care Med.* 2023; 12 (3): 153–164. DOI: 10.5492/wjccm.v12.i3.153.
114. Jang H.J., Yong S.H., Leem A.Y. et al. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 5762. DOI: 10.1038/s41598-021-85539-1.
115. Fiddler Ch.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis – a single-centre experience. *Clin. Respir. J.* 2019; 13 (12): 791–794. DOI: 10.1111/crj.13086.
116. Morisset J., Johansson K.A., Vittinghoff E. et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2017; 151 (3): 619–625. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029.
117. Ferreira M., Borie R., Crestani B. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): a retrospective, multicentric, observational study. *Respir. Med.* 2020; 172: 106146. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106146.
118. Keir G.J., Maher T.M., Ming D. et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014; 19 (3): 353–359. DOI: 10.1111/resp.12214.
119. Tzilas V., Tzouveleki A., Bouros E. et al. Clinical experience with antifibrotics in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a 3-year real-life observational study. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00152–2020. DOI: 10.1183/23120541.00152-2020.
120. Schaeffer M.R., Molgat-Seon Y., Ryerson C.J., Guenette J.A. Supplemental oxygen for the management of dyspnea in interstitial lung disease. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2019; 13 (3): 174–178. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000434.
121. Ramadurai D., Riordan M., Graney B. et al. The impact of carrying supplemental oxygen on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2018; 138: 32–37. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.025.
122. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93 (3): 391–398. DOI: 10.7326/0003-4819-93-3-391.
123. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981; 317 (8222): 681–686. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(81\)91970-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(81)91970-X/fulltext)
124. Cuerdo S., Palomo M., Hernández-González F. et al. Improving home oxygen therapy in patients with interstitial lung diseases: application of a noninvasive ventilation device. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14: 1753466620963027. DOI: 10.1177/1753466620963027.
125. Faverio P., De Giacomo F., Bonaiti G. et al. Management of chronic respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. *Int. J. Med. Sci.* 2019; 16 (7): 967–980. DOI: 10.7150/ijms.32752.
126. Diaz de Teran T., Barbagelata E., Cilloniz C. et al. Non-invasive ventilation in palliative care: a systematic review. *Minerva Med.* 2019; 110 (6): 555–563. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06273-6.
127. Dreher M., Ekkernkamp E., Schmoor C. et al. Pulmonary rehabilitation and noninvasive ventilation in patients with hypercapnic interstitial lung disease. *Respiration.* 2015; 89 (3): 208–213. DOI: 10.1159/000369862.
128. Huapaya J.A., Wilfong E.M., Harden C.T. et al. Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180061. DOI: 10.1183/16000617.0061-2018.
129. Российское трансплантологическое общество. Клинические рекомендации: Трансплантация легких, трансплантация комплекса сердце-легкие, наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного комплекса сердце-легкие, отмирание и отторжение трансплантата легких, отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата. 2020. Доступно на: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/6a0/6a0a20b-1432851f752a1f40cc9fd6981.pdf?ysclid=m50sh3o8yf997087757> / Russian Transplant Society. [Guidelines: Lung transplantation, heart-lung complex transplantation, presence of a transplanted lung, presence of a transplanted heart-lung complex, death and rejection of a lung transplant, death and rejection of a cardiopulmonary transplant]. 2020. Available at: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/6a0/6a0a20b1432851f752a1f40cc9fd6981.pdf?ysclid=m50sh3o8yf997087757> (in Russian).
130. Weill D., Bendon C., Corris P.A. et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (1): 1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
131. Kern R.M., Singer J.P., Koth L. et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2015; 147 (6): 1558–1565. DOI: 10.1378/chest.14-1543.
132. Khor Y.H., Farooqi M., Hambly N. et al. Austin ILD registry and CARE-PF investigators. Trajectories and prognostic significance of 6-minute walk test parameters in fibrotic interstitial lung disease: a multicenter study. *Chest.* 2023; 163 (2): 345–357. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2233.
133. Otake K., Misu S., Fujikawa T. et al. Exertional desaturation is more severe in idiopathic pulmonary fibrosis than in other interstitial lung diseases. *Phys. Ther. Res.* 2023; 26 (1): 32–37. DOI: 10.1298/ptr.E10218.
134. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Варгатеф®. Доступно на: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=34efc887-a657-4b4c-b61c-ac83c8a48977](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=34efc887-a657-4b4c-b61c-ac83c8a48977) / State Register of Medicines. [Instructions for medical use of the drug Vargatef®]. Available at: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=34efc887-a657-4b4c-b61c-ac83c8a48977](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=34efc887-a657-4b4c-b61c-ac83c8a48977) (in Russian).
135. Barnes Y., Morisset J., Molyneux Ph. et al. A systematically derived exposure assessment instrument for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2020; 157 (6): 1506–1512. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.018.
136. Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devan: W.J.Holman; 1966.

## Информация об авторах / Authors Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пулмонология»; 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); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; 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); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, 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; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Aleksandr A. Vigel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: lordara@inbox.ru (SPIN: 5918-5465; Author ID: 195447; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergy Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

**Илькович Михаил Михайлович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Mikhail M. Ilkovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonology Department, Faculty of Postgraduate Education, Director, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation;

tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-445X>)

**Книаякин Михаил Федорович** — к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий Краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

**Mikhail F. Kniayakin**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University», Health care Ministry of Russia; Head of the Regional Pulmonary Center, State Budgetary Healthcare Institution “Primorsky Regional Clinical Hospital No.1”; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

**Лешенко 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 физиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Igor V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor; Professor, Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Орлова Галина Павловна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3374-9320>)

**Galina P. Orlova**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation;” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; тел.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3374-9320>)

**Самсонова Мария Викторовна** — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Maria V. Samsonova**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Титова Ольга Николаевна** — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**Ol'ga N. Titova**, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg

State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation;” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

**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 научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания 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, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, 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>)

**Трофименко Ирина Николаевна** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Тюрин Игорь Евгеньевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

**Igor' E. Tyurin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3931-1431>)

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

**Vasily D. Fedotov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after V.G.Vogralik, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Senior Researcher, Clinical Department, Federal Budgetary Scientific Institution “Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology” of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of

Health of the Nizhny Novgorod Region; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: basil11@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-9321>)

**Черняев Андрей Львович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

**Черняк Борис Анатольевич** – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

**Boris A. Chernyak**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (3952) 46-53-26; e-mail: ba.chernyak@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5902-6198>)

**Чикина Светлана Юрьевна** – 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; тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000255369388>)

**Svetlana Yu. Chikina**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy 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.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000255369388>)

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Evgeny I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Methods of Treatment Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

## Участие авторов

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

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.

# Спектральная туссофонобарография – метод контроля над эффективностью лечения кашля у больных COVID-19

А.В.Будневский<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, Е.С.Овсянников<sup>1</sup>, С.Н.Фейгельман<sup>1</sup> ✉

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

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

## Резюме

Сухой кашель, который необходимо лечить противокашлевыми средствами, является одной из самых частых жалоб пациентов при COVID-19. Контролировать эффективность назначенной терапии можно при помощи опросников и спектрального анализа звуков кашля. **Целью** исследования явилась оценка возможности использования спектральной туссофонобарографии (СТФБГ) как метода контроля над эффективностью лечения кашля у больных COVID-19. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие больные COVID-19 ( $n = 60$ : 45 % – мужчины, 55 % – женщины; средний возраст – 38,6 (30,1; 49,6) года). Основную группу составили пациенты с легким или среднетяжелым течением заболевания и активными жалобами на кашель. Лечение заболевания проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями, также использовались противокашлевые средства. Кашель на 1-й и 8-й день терапии исследовался при помощи визуальной аналоговой шкалы и СТФБГ, затем сравнивался с индуцированным кашлем у здоровых лиц, составивших группу сравнения ( $n = 30$ : 43,3 % – мужчины, 56,7 % – женщины; средний возраст – 36,3 (28,4; 44,8) года). Записи кашля подвергались алгоритму быстрого преобразования Фурье. Оценивались следующие характеристики кашля: продолжительность (мс), отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц), частота максимальной энергии звука (Гц). Производилась оценка не только кашлевого акта в целом, но и отдельно каждой фазы. **Результаты.** На 8-й день лечения выявлены достоверные изменения характеристик кашля по сравнению с 1-м днем, в особенности II фазы кашлевого акта. Повысилась продолжительность кашля ( $T = 355,0$  (276,0; 407,5) – в 1-й день;  $T(c) = 432,0$  (386,0; 556,0) – на 8-й день;  $p = 0,0000$ ), начали преобладать более низкие частоты ( $Q = 0,281$  (0,2245; 0,408) – в 1-й день;  $Q(c) = 0,4535$  (0,3725; 0,619) – на 8-й день;  $p = 0,0000$ ), снизилась частота максимальной энергии звука ( $F_{max} = 488,5$  (282,0; 1220,5) – в 1-й день;  $F_{max} = 347,0$  (253,0; 488,0) – на 8-й день;  $p = 0,0064$ ). После сравнения исследуемых параметров на 8-й день лечения с таковыми у здоровых лиц статистически значимых различий не обнаружено. **Заключение.** При помощи СТФБГ выявлено, что на фоне лечения COVID-19 характеристики звуков кашля приблизились к таковым у здоровых лиц.

**Ключевые слова:** COVID-19, сухой кашель, спектральный анализ звуков кашля, спектральная туссофонобарография.

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

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Будневский А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Спектральная туссофонобарография – метод контроля над эффективностью лечения кашля у больных COVID-19. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 42–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4422

# Spectral tussophonobarography as a method for monitoring the effectiveness of cough treatment in patients with COVID-19

Andrey V. Budnevsky<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Evgeniy S. Ovsyannikov<sup>1</sup>, Sofia N. Feigelman<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

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

## Abstract

Dry cough is one of the most common complaints of patients with COVID-19, so it must be treated with antitussives. The effectiveness of prescribed therapy can be controlled by using questionnaires and spectral analysis of cough sounds. **The aim** was to assess the use of spectral tussophonobarography for monitoring the effectiveness of cough treatment in patients with COVID-19. **Methods.** The main group consisted of 60 patients with COVID-19 (45% men, 55% women, average age 38.6 (30.1; 49.6) years) with mild or moderate severity and strong complaints of cough. The disease was treated in accordance with clinical recommendations, and antitussives were also used. Cough on the 1st and 8th days of therapy was studied using a visual analogue scale and spectral tussophonobarography, then compared with the induced cough of 30 healthy individuals making up the comparison

group (43.3% men and 56.7% women; average age of 36.3 (28.4; 44.8) years). Cough recordings were subjected to a fast Fourier transform algorithm. The following cough characteristics were assessed: duration (ms), ratio of low and medium frequency energy (60 – 600 Hz) to high frequency energy (600 – 6000 Hz), and frequency of maximum sound energy (Hz). Not only of the coughing act as a whole was assessed, but also of each phase separately. **Results.** On the 8th day of treatment, significant changes in cough characteristics were seen compared to the 1st day, especially in the 2<sup>nd</sup> phase of the cough act. The duration of cough increased ( $T = 355.0$  (276.0; 407.5) – on the 1st day;  $T(c) = 432.0$  (386.0; 556.0) – on the 8<sup>th</sup> day;  $p = 0.0000$ ), lower frequencies began to predominate ( $Q = 0.281$  (0.2245; 0.408) – on the 1<sup>st</sup> day;  $Q(c) = 0.4535$  (0.3725; 0.619) – on the 8<sup>th</sup> day;  $p = 0.0000$ ), the frequency of maximum sound energy decreased ( $F_{\max} = 488.5$  (282.0; 1220.5) – on the 1st day;  $F_{\max} = 347.0$  (253.0; 488.0) – on the 8<sup>th</sup> day;  $p = 0.0064$ ). No statistically significant differences were found in the studied parameters on the 8<sup>th</sup> day of treatment as compared with those in healthy individuals. Conclusion. Spectral tussophonobarography revealed that characteristics of cough sounds during treatment of COVID-19 were close to those of healthy individuals.

**Key words:** COVID-19, dry cough, spectral analysis of cough sounds, spectral tussophonobarography.

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

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

**Ethical review.** The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Each participant gave written informed consent to participate in the study.

© Budnevsky A.V. et al., 2025

For citation: Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N. Spectral tussophonobarography as a method for monitoring the effectiveness of cough treatment in patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 42–48 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4422

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*) – это острое респираторное заболевание преимущественно верхних отделов дыхательных путей, вызываемое РНК-вирусом SARS-CoV-2, принадлежащим к семейству *Coronavirus*, подроду *Sarbecovirus*. SARS-CoV-2 является 7-м зарегистрированным коронавирусом после 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV и предыдущего SARS-CoV. Впервые данный вирус выявлен в Китае, а первая вспышка заболевания зарегистрирована Всемирной организацией здравоохранения 31.12.19 [1]. Клиническая картина заболевания варьируется от бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения, приводящего к летальному исходу. Наиболее характерными симптомами являются кашель, лихорадка, миалгия, anosmia, ageusia, боли в горле, головная боль, озноб, тошнота, рвота, диарея. Кашель является одним самых частых поводов обращения к врачу, т. к. доставляет пациенту выраженный дискомфорт. При COVID-19 кашель чаще сухой, а при развитии пневмонии может приобретать продуктивный компонент [2].

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется не так уж много способов оценки кашля. Чаще всего речь идет о расспросе самого больного или его родственников, используются специально разработанные опросники и шкалы, например: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), 6-балльная шкала оценки дневного и ночного кашля (*Leicester Cough Questionnaire – LCQ*) и вопросник качества жизни, связанного с кашлем (*Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ*). Данные методы являются довольно субъективными, поэтому имеется необходимость в разработке объективных способов диагностики кашля.

Происхождение кашлевых звуков до сих пор окончательно не установлено. В кашле участвуют все структуры гортани, а вместе с резонансом носовой и грудной полости кашель приобретает индивидуальный тон. *J.Korpas et al.* изучено происхождение звуков кашля, при этом сделано предположение, что их характер зависит от патологических процессов в респираторном тракте. Возникновение звуков кашля

объясняется вибрацией дыхательных путей и легочных структур в турбулентном потоке воздуха. Характер кашлевого звука, наблюдаемый при патологических состояниях, зависит от измененной скорости потока воздуха в бронхах, а также от резонанса дыхательных путей и окружающей легочной ткани. Кроме того, на характер звуков кашля оказывают влияние наличие секрета и его реологические свойства. Податливость бронхов, возможно, также играет важную роль. При повышении податливости вовлекается большее количество бронхов в фазе вдоха, а на выдохе увеличивается их компрессия. Любые патологические процессы в бронхиальном дереве будут оказывать влияние на прохождение воздуха по дыхательным путям, при этом будет меняться и звук кашля, что может играть важную роль в диагностике и контроле над эффективностью лечения [3, 4].

При COVID-19 кашель чаще сухой, связан с гиперреактивностью кашлевых рецепторов бронхов. Он может беспокоить пациентов еще в течение нескольких недель и даже месяцев после выздоровления, доставляя выраженный дискомфорт, при этом необходимо проведение противокашлевой терапии при помощи препаратов центрального или периферического действия. Контролировать эффективность лечения можно при помощи опросников и спектрального анализа звуков кашля.

Целью исследования явилась оценка возможности использования спектрального анализа звуков кашля в качестве метода контроля над эффективностью лечения COVID-19.

## Материалы и методы

Для проведения исследования отобраны пациенты ( $n = 60$ : 45 % – мужчины, 55 % – женщины; средний возраст – 38,6 (30,1; 49,6) года) с подтвержденным при помощи полимеразной цепной реакции COVID-19 легкого или среднетяжелого течения, с поражением легочной паренхимы по данным компьютерной томографии < 25 % и активными жалобами на сухой кашель. Сопутствующая респираторная патология

отсутствовала. Лечение COVID-19 назначалось в соответствии с клиническими рекомендациями [5], а для лечения сухого кашля использовалось противокашлевое средство периферического действия леводропропизин по 10 мл 3 раза в день с промежутками  $\geq 6$  ч. В качестве группы сравнения выбраны здоровые лица ( $n = 30$ : 43,3 % – мужчины, 56,7 % – женщины; средний возраст – 36,3 (28,4; 44,8) года). Противопоказаний к применению лекарственных средств, используемых в исследовании, ни у одного из пациентов не выявлено.

Временно-частотные параметры звуков кашля оценивались при помощи спектральной туссофонобарографии (СТФБГ) – объективного и высокочувствительного метода анализа звуковых записей, основанного на алгоритме быстрого преобразования Фурье. У каждого обследуемого пациента звуки кашля регистрировались при помощи микрофона трансформаторного типа с полосой пропускания 60–24 000 Гц. Все пациенты были предварительно проинструктированы о правильном выполнении кашлевого маневра (необходимо было кашлять с определенной силой). Таким образом была достигнута примерно одинаковая величина амплитуды звука. К столу, за который усаживался обследуемый, был прикреплен специально разработанный кронштейн, обеспечивающий расположение микрофона на расстоянии 15–20 см от лица. Также для устранения лишних окружающих шумов и минимизации наложения звуков были использованы фильтры с полосой пропускания 60–6 000 Гц.

При наличии самопроизвольного кашля производилась регистрация кашлевого эпизода, однако в случае отсутствия такового (у здоровых лиц) проводилась его провокация при помощи ингаляций лимонной кислоты в концентрации до 20 г / л [6].

Цифровая обработка полученных записей осуществлялась в компьютерной программе *Sound Forge 15* (MAGIX Software GmbH, Германия). Каждый

кашлевой каскад был разделен на отдельные кашлевые эпизоды, а они в свою очередь – на III фазы в соответствии с биомеханикой кашлевого рефлекса, причем первоначальное снижение амплитуды звука на  $\geq 50$  % в пределах 20 мс соответствовало переходу между I и II фазой, а ее последующее повышение на  $\geq 50$  % в пределах 20 мс – переходу между II и III фазой (рис. 1). Во всех звуковых записях также произведена нормализация громкости до 6 дБ и установка определенной частоты сэмплирования, а именно – 48 000 Гц.

Фазы кашлевого акта:

- I – глубокий вдох, открытие голосовой щели;
- II – закрытие голосовой щели, сокращение экспираторных мышц, что способствует значительному повышению внутригрудного и внутрибрюшного давления (вплоть до 250–300 мм рт. ст.) с последующим резким толчкообразным выдохом;
- III – закрытие голосовой щели, возникновение характерного звука связано с вибрацией голосовых связок.

При помощи алгоритма быстрого преобразования Фурье, позволяющего распределить звуковую энергию по частотам, были определены следующие спектральные характеристики звукового сигнала:

- продолжительность ( $T$ , мс);
- коэффициент  $Q$  (отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц));
- частота максимальной энергии звука ( $F_{\max}$ , Гц).

Также производился спектральный анализ звука и кашлевого акта в целом и каждой его фазы в отдельности.

Оценивался кашель до начала лечения и на 8-й день терапии, после чего сравнивался с индуцированным кашлем у здоровых лиц. Помимо СТФБГ, для оценки интенсивности кашля использовалась ВАШ, где пациент должен был оценивать выраженность сво-

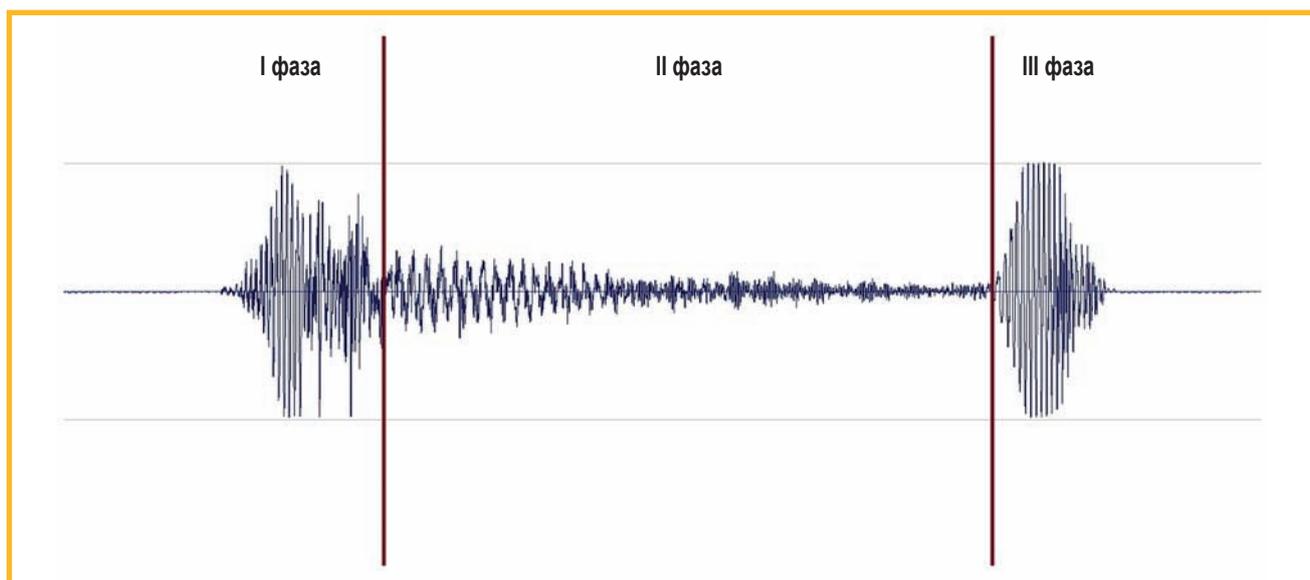


Рис. 1. Визуальное разделение аудиограммы кашля на фазы  
Figure 1. Visual separation of the cough audiogram into phases

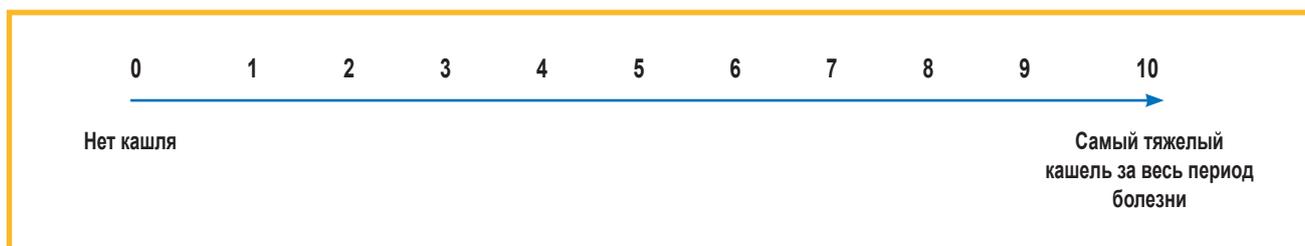


Рис. 2. Визуальная аналоговая шкала оценки интенсивности кашля  
Figure 2. Visual analogue scale for assessing cough intensity

его кашля в баллах от 0 до 10. Чем больше баллов, тем субъективно тяжелее больной переносил кашель (рис. 2). Также обследуемые должны были сообщать о возникновении у них нежелательных побочных реакций.

Математическая и статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ *Statgraphics Centurion XV* (*Statgraphics Technologies, Inc.*, США). Соответствие выборки распределению Гаусса оценивалось по коэффициенту эксцесса и асимметрии. Полученные значения оказались за пределами интервала от  $-2$  до  $+2$ , следовательно, распределение данных не соответствовало нормальному. Численные показатели параметров кашля были представлены в виде медианы, в скобках указывались верхний и нижний квартили. Сравнение спектральных показателей кашля на 1-м и 2-м визитах осуществлялось при помощи критерия Уилкоксона, на 2-м визите и у здо-

ровых лиц – при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при показателе  $p < 0,05$ .

## Результаты

Показатели спектрального анализа кашля на 1-й и 8-й день исследования больных COVID-19 и здоровых лиц представлены в таблице.

Продолжительность кашля в целом ( $T$ ) и отдельно во II ( $T_2$ ) и III ( $T_3$ ) фазах достоверно увеличилась у больных COVID-19 на 2-м визите, т. е. на 8-й день лечения. В I фазе ( $T_1$ ) статистически значимых различий не выявлено. Коэффициент  $Q$  на 8-й день исследования также был достоверно выше во всем кашлевом акте ( $Q$ ) и во II ( $Q_2$ ) и III ( $Q_3$ ) фазах, что означает снижение частотности звука. При I фазе ( $Q_1$ ) данный показатель достоверно не различался. Частота

Таблица  
Динамика изменений показателей спектрального анализа звуков кашля у больных COVID-19 в течение 8-дневного курса терапии  
Table  
Dynamics of spectral analysis parameters of cough sounds of patients with COVID-19 during an 8-day treatment course

Параметр	Основная группа (n = 60)		Здоровые лица (n = 30)
	$V_1$	$V_2$	
$T$ , мс	355,0 (276,0; 407,5)	432,0 (386,0; 556,0)*	411,5 (335,0; 503,0)
$T_1$ , мс	45,5 (36,0; 59,0)	45,5 (37,5; 54,0)	44,0 (38,0; 47,0)
$T_2$ , мс	257,0 (212,0; 303,0)	302,5 (243,5; 411,5)*	285,5 (241,0; 424,0)
$T_3$ , мс	82,0 (58,0; 108,0)	103,5 (72,0; 133,0)*	89,0 (67,5; 107,0)**
$Q$	0,281 (0,2245; 0,408)	0,4535 (0,3725; 0,619)*	0,432 (0,383; 0,501)
$Q_1$	0,4735 (0,2895; 0,7965)	0,4565 (0,329; 0,7415)	0,463 (0,289; 0,698)
$Q_2$	0,1925 (0,105; 0,285)	0,295 (0,2225; 0,414)*	0,297 (0,236; 0,436)
$Q_3$	0,663 (0,309; 1,258)	1,0065 (0,7745; 1,2115)*	0,993 (0,738; 1,226)
$F_{max}$ , Гц	488,5 (282,0; 1220,5)	347,0 (253,0; 488,0)*	314,0 (261,0; 394,0)
$F_{max1}$ , Гц	334,5 (257,0; 523,5)	397,5 (266,5; 555,0)	454,5 (324,0; 576,0)
$F_{max2}$ , Гц	1006,5 (478,0; 1504,0)	524,0 (232,5; 706,5)*	476,0 (322,0; 827,0)
$F_{max3}$ , Гц	273,0 (160,0; 358,0)	318,5 (226,0; 431,5)	331,0 (216,0; 473,0)

Примечание:  $V_1$  – 1-й визит (1-й день);  $V_2$  – 2-й визит (8-й день);  $T$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  – продолжительность кашлевого эпизода в целом, I, II и III фазы соответственно;  $Q$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  – отношение энергии низких и средних частот (60–600 Гц) к энергии высоких частот (600–6 000 Гц) кашлевого эпизода в целом, I, II и III фазы соответственно;  $F_{max}$ ,  $F_{max1}$ ,  $F_{max2}$ ,  $F_{max3}$  – частота максимальной энергии звука кашлевого эпизода в целом, I–III фазы соответственно; \* – достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) спектральных характеристик кашля больных COVID-19 на 8-й день исследования; \*\* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) спектральных характеристик кашля между больными COVID-19 на 8-й день исследования и здоровыми лицами.

Note:  $V_1$  – 1<sup>st</sup> visit (1<sup>st</sup> day);  $V_2$  – 2<sup>nd</sup> visit (8<sup>th</sup> day);  $T$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  – duration of the whole cough episode and during the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> phases, respectively;  $Q$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  – the ratio of the energy of low and medium frequencies (60 – 600 Hz) to the energy of high frequencies (600 – 6,000 Hz) of the whole cough episode and during the I, II and III phases, respectively;  $F_{max}$ ,  $F_{max1}$ ,  $F_{max2}$ ,  $F_{max3}$  – frequency of the maximum sound energy of the whole cough episode and during the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> phases, respectively; \*, Significant changes ( $p < 0.05$ ) in the spectral characteristics of the cough of patients with COVID-19 on the 8<sup>th</sup> day of the study; \*\*, Significant differences ( $p < 0.05$ ) in the spectral characteristics of cough between patients with COVID-19 on the 8<sup>th</sup> day of the study and healthy individuals.

максимальной энергии звука также оказалась достоверно ниже в целом ( $F_{\max}$ ) и во II фазе ( $F_{\max 2}$ ) кашля на 8-й день исследования. Показатели I ( $F_{\max 1}$ ) и III ( $F_{\max 3}$ ) фаз достоверно не различались от таковых на 1-й день исследования.

Наиболее значимой в кашлевом акте является II фаза, т. к. именно она отвечает за прохождение воздуха по дыхательным путям, поэтому изменения данной фазы имеют наибольшую клиническую ценность.

Достоверных различий между больными COVID-19, получавшими лечение в течение 8 дней, и здоровыми лицами не выявлено. Статистически значимые различия наблюдались только в отношении продолжительности III фазы кашля, однако, во-первых, данная фаза не является постоянной (отсутствует у 10–20 % лиц вне зависимости от наличия или отсутствия той или иной патологии), а во-вторых, не несет клинической значимости, т. к. отвечает только за закрытие голосовой щели. Это означает, что назначенное лечение оказалось эффективным, показатели спектрального анализа приблизились к таковым у здоровых лиц. Интенсивность кашля по ВАШ снизилась с 4,0 (2,0; 6,0) в 1-й день исследования до 1,0 (0,0; 2,0), что доказывает эффективность проводимого лечения. Здоровые лица не предъявляли жалоб на кашель, поэтому у них выраженность кашля по ВАШ была сопоставима (0,0 (0,0; 1,0)). Нежелательных побочных реакций ни у одного из пациентов не выявлено.

## Обсуждение

Впервые интерес к звукам дыхания возник еще в 1950-х годах. На рубеже 1970-х – 1980-х годов опубликованы некоторые сообщения по анализу звуков кашля. Основным методом анализа дыхательных шумов являлась фонография, т. е. сигнал интенсивности звука отображался во временной области, часто одновременно с сигналом воздушного потока (фонопневмография). Фонографическая запись кашля иногда называется туссофонографией [4].

Одним из способов изучения звуков кашля являлась оценка полосы интенсивности на нескольких уровнях частот. *J. Korpas* и *J. Sadlonova–Korpasova* установлено, что диапазоны частот при кашле охватывают 50–3 000 Гц; также обнаружены достоверные различия частотных характеристик у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями дыхательных путей и у здоровых лиц. Также выявлено, что у здоровых лиц при произвольном кашле происходит усиление частот 300–500 Гц, в то время как у пациентов с хроническим бронхитом преобладают частоты 500, 700 и 1 200 Гц [7]. *L.A. Debreni et al.* отмечено, что средней частотой звука кашля здоровых лиц является 350 Гц, у больных бронхиальной астмой (БА) она несколько выше – около 500 Гц [8].

Алгоритм быстрого преобразования Фурье (БПФ), который использовался и в данном исследовании, применяется для спектрального анализа звуков кашля еще с 1970-х годов. Анализ БПФ представляет собой математический алгоритм, который позволяет разделить сигнал на составляющие его частоты. При

спектральном анализе БПФ звуковой сигнал представляется в частотно-интенсивной шкале. По результатам БПФ-анализа нормальных звуков дыхания, влажного и сухого кашля показаны более высокие частоты спектров БПФ при произвольном кашле у пациентов с БА, хроническим бронхитом, бронхоальвеолярным раком легкого и параличом гортанного нерва по сравнению с таковыми при кашле у здоровых добровольцев [9].

СТФБГ (спектральный анализ звуков кашля – распределение энергии звуков кашля по диапазонам частот во времени) можно использовать в диагностических целях, т. к. данная методика достаточно информативна и обладает высоким профилем безопасности для пациента. По данным предыдущего исследования при помощи СТФБГ оценивались различия между спектральными характеристиками кашля у здоровых лиц и больных COVID-19. Выявлено, что звуки кашля при COVID-19 характеризуются меньшей продолжительностью и преобладанием энергии более высоких частот по сравнению с таковыми у здоровых индивидуумов, причем это относится как к кашлевому акту в целом, так и отдельно ко II фазе (именно она отвечает за прохождение воздуха по дыхательным путям). Следовательно, СТФБГ можно использовать в диагностике и дифференциальной диагностике COVID-19 [6].

СТФБГ использовалась *Г.Г. Семенковой и соавт.* для оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных БА, которые были распределены на 2 группы – тяжелого ( $n = 18$ ) и среднетяжелого ( $n = 18$ ) течения. СТФБГ вместе с исследованием функции внешнего дыхания (спирометрия и пикфлоуметрия) проводилась до и после бронходилатационного теста с 400 мкг беротека. У пациентов достоверно снижалась продолжительность и частота кашлевого акта в целом и II фазы в отдельности. Именно II фаза отвечает за прохождение воздуха по суженным дыхательным путям во время скоростного выдоха у пациентов с БА [10].

По данным другого исследования *Г.Г. Семенковой и соавт.* при помощи СТФБГ и 24-часовой рН-метрии оценивалась взаимосвязь между гастроэзофагеальным рефлюксом и кашлем. Если одновременно (либо в пределах 5 мин до его возникновения) фиксировался кашлевой эпизод и снижение рН пищевода  $< 4$ , считалось, что данный кашель является рефлюкс-индуцированным. Также рассчитывался симптомный индекс (SI) – отношение количества кашлевых эпизодов, связанных с рефлюксом, к общему количеству кашлевых эпизодов. Достоверным считался  $SI > 50 \%$ . Данное явление наблюдалось у 87 из 107 обследованных, им назначалось лечение ингибиторами протонной помпы (омепразол) и прокинетическими препаратами (домперидон) в течение 4 нед. в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями. У 49 из 87 пациентов терапия оказалась эффективной, но данные СТФБГ достоверно не менялись и соответствовали таковым у здоровых лиц. Однако у 38 пациентов, у которых терапия не оказала положительного эффекта, наблюдалась отрицательная

динамика — кашель приобрел продуктивный характер, а по данным СТФБГ выявлено несколько пиков в диапазонах до 500 Гц, которые регистрировались в начале II фазы [11].

*S.Mootassim–Billah et al.* использовался спектральный анализ кашля у пациентов с радиационной дисфагией (после лучевой терапии рака головы и шеи) для определения биомаркеров аспирации. Оценивались следующие звуковые параметры: продолжительность, контур амплитуды, энтропия выборки, эксцесс, также проводилось разложение относительной энергии кашлевого сигнала на несколько частотных диапазонов (0–400, 400–800, 800–1 600, 1 600–3 200 и > 3 200 Гц). Также оценивались качество глотания, изменение качества голоса и аэродинамические показатели кашля [12].

При помощи машинного обучения, основу которого составляет спектральный анализ кашля, *U.R.Abeyratne et al.* определялась пневмония у детей. «Золотым стандартом» для обучения классификатора считался клинический диагноз, установленный врачом-педиатром на основании только параметров, извлеченных из звуков кашля. Чувствительность и специфичность методики составила 94 и 75 % соответственно [13].

К сожалению, в настоящее время объективному исследованию кашля еще не уделяется должного внимания. Различные патологические изменения бронхолегочной системы способствуют нарушению прохождения воздушного потока по дыхательным путям во время кашля, что, соответственно, отражается на его звуке, при этом СТФБГ может найти широкое практическое применение в медицине. Подсчет кашлевых эпизодов важен для оценки эффективности противокашлевой терапии, поэтому ученые всего мира активно разрабатывают кашлевые мониторы, при помощи которых можно объективно оценивать кашель.

## Заключение

Звуки, сопровождающие кашель, могут иметь важное диагностическое значение в клинической практике врача любой специальности, т. к. они отражают прохождение воздуха по дыхательным путям, наличие в них секрета, изменения резонанса и податливости бронхов и легочной паренхимы. Оценить спектральные характеристики звука, его частоту и продолжительность можно при помощи СТФБГ — неинвазивного метода регистрации и анализа звуков кашля. Ранее при помощи данного метода были выявлены характерные паттерны кашля у пациентов с COVID-19, в настоящем исследовании СТФБГ использовался для оценки эффективности лечения данного заболевания. На основе полученных результатов выявлено, что на 8-й день лечения продолжительность кашля и коэффициент Q увеличились, а частота максимальной энергии звука уменьшилась. После сравнения полученных данных со звуками кашля у здоровых лиц достоверно значимых различий не выявлено, что доказывает эффективность проводимого лечения. Следовательно, СТФБГ может использоваться в кли-

нической практике для диагностики и контроля над лечением различных заболеваний, в т. ч. COVID-19, т. к. является достаточно информативным методом и абсолютно безопасна для пациента.

## Литература

1. Majumder J., Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
2. Raoult D., Zumla A., Locatelli F. et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell. Stress.* 2020; 4 (4): 66–75. DOI: 10.15698/cst2020.04.216.
3. Korpas J., Tomori Z. Cough and other respiratory reflexes. Progress in respiration research. Basel: Karger; 1979. Vol.12.
4. Piirilä P., Sovijärvi A.R. Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1949–1956. DOI: 10.1183/09031936.95.08111949.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf) [Дата обращения: 21.12.23].
6. Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С. и др. Спектральный анализ звуков кашля у больных COVID-19. *Пульмонология.* 2022; 32 (6): 834–841. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841.
7. Korpas J., Sadlonova-Korpasova J. Cough sound registration in men. *Folia Medica Martiniana.* 1984; 10 (1): 167–193.
8. Debzeeni L.A., Korpas J., Salat D. Spectral analysis of cough sounds recorded with and without a noseclip. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (Suppl. 10): 57–61s.
9. Piirilä P., Sovijärvi A.R.A. Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases. *Chest.* 1989; 96 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.96.1.46.
10. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В. и др. Спектральная туссофонобарография — метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2003; (6): 32–36. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2589>
11. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии. *Пульмонология.* 2006; (6): 56–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-6-56-61.
12. Mootassim-Billah S., Van Nuffelen G., Schoentgen J. et al. Assessment of radio (chemo) therapy-related dysphagia in head and neck cancer patients based on cough-related acoustic features: a prospective phase II national clinical trial (ACCOUGH-P/A trial). *Trials.* 2023; 24 (1): 619. DOI: 10.1186/s13063-023-07660-y.
13. Abeyratne U.R., Swarnkar V., Triasih R., Setyati A. Cough sound analysis — a new tool for diagnosing pneumonia. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013; 2013: 5216–5219. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610724.

Поступила: 25.12.23  
Принята к печати: 24.04.24

## References

1. Majumder J., Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
2. Raoult D., Zumla A., Locatelli F. et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell. Stress.* 2020; 4 (4): 66–75. DOI: 10.15698/cst2020.04.216.
3. Korpas J., Tomori Z. Cough and other respiratory reflexes. Progress in respiration research. Basel: Karger; 1979. Vol.12.
4. Piirilä P., Sovijärvi A.R. Objective assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1949–1956. DOI: 10.1183/09031936.95.08111949.
5. Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavi-

- rus infection (COVID-19)]. Version 18 (October 26, 2023). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf) [Accessed: December 12, 2023] (in Russian).
- Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S. et al. [Spectral analysis of cough sounds in patients with COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 834–841. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-834-841 (in Russian).
  - Korpas J., Sadlonova-Korpasova J. Cough sound registration in men. *Folia Medica Martiniana*. 1984; 10 (1): 167–193.
  - Debrezeni L.A., Korpas J., Salat D. Spectral analysis of cough sounds recorded with and without a noseclip. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir*. 1987; 23 (Suppl. 10): 57–61s.
  - Piirilä P., Sovijärvi A.R.A. Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases. *Chest*. 1989; 96 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.96.1.46.
  - Semenkova G.G., Provotorov V.M., Sychev V.V. et al. [Spectral tussiofobarography is a method for assessing the reversibility of bronchial obstruction in patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2003; (6): 32–36. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2589> (in Russian).
  - Semenkova G.G., Provotorov V.M., Ovsyannikov E.S. [Study of cough caused by gastroesophageal reflux disease using tussography and spectral tussiofobarography methods]. *Pul'monologiya*. 2006; (6): 56–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-6-56-61 (in Russian).
  - Mootassim-Billah S., Van Nuffelen G., Schoentgen J. et al. Assessment of radio (chemo) therapy-related dysphagia in head and neck cancer patients based on cough-related acoustic features: a prospective phase II national clinical trial (ACCOUGH-P/A trial). *Trials*. 2023; 24 (1): 619. DOI: 10.1186/s13063-023-07660-y.
  - Abeyratne U.R., Swarnkar V., Triasih R., Setyati A. Cough sound analysis – a new tool for diagnosing pneumonia. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013; 2013: 5216–5219. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610724.

Received: December 25, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Будневский Андрей Валериевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

**Andrey V. Budnevsky**, Doctor of Medicine, Professor, Honored Inventor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

**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>)

**Овсянников Евгений Сергеевич** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

**Evgeniy S. Ovsyannikov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

**Фейгельман Софья Николаевна** — ординатор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feygelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

**Sofia N. Feigelman**, Resident, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feygelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

### Участие авторов

**Будневский А.В.** — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

**Авдеев С.Н.** — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

**Овсянников Е.С.** — статистическая обработка, написание и редактирование текста

**Фейгельман С.Н.** — сбор и обработка материала, написание текста

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

### Authors Contribution

**Budnevsky A.V.** — research concept and design, text editing

**Avdeev S.N.** — research concept and design, text editing

**Ovsyannikov E.S.** — statistical processing, text writing and editing

**Feigelman S.N.** — collecting and processing the material, text writing

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

# Комплексная оценка состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы и психоэмоциональных нарушений у взрослых пациентов, перенесших COVID-19

Х.С. Дельмаева<sup>1</sup>, Н.В. Мухина<sup>2</sup>, И.С. Комарова<sup>2</sup> ✉, Г.В. Неклюдова<sup>2</sup>, А.А. Метальников<sup>2</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>, С.А. Рачина<sup>2</sup>, А.А. Соколов<sup>1</sup>, Н.А. Ананичева<sup>1</sup>, С.С. Мирзахамидова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы: 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 4

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

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы, функционального и психоэмоционального статуса взрослых пациентов после стационарного лечения по поводу COVID-19 (*CO*rona*V*irus Disease 2019). **Материалы и методы.** В когортное проспективное наблюдательное исследование включены пациенты ( $n = 51$ : 29 (55,8 %) – женщины; медиана возраста – 64,5 (60,0–70,0) года) с COVID-19 и поражением легких. Через 3 мес. после выписки из стационара выполнялись трансторакальная эхокардиография, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких, электрокардиография, оценка одышки по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) и шкале Борга, результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ), а также исследование функции внешнего дыхания. Психоэмоциональный статус оценивался с помощью субъективной шкалы оценки астении (*Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20*), шкалы ситуативной тревожности Спилбергера–Ханина, шкалы депрессии Бека, краткой шкалы оценки когнитивных функций (*Mini-Mental State Examination – MMSE*). Для описания и сравнения данных использовался стандартный набор статистических инструментов. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Наиболее частыми жалобами через 3 мес. после выписки из стационара являлись слабость (88,2 %) и одышка от легкой (62,7 %) до умеренной (29,4 %) степени выраженности. Выявлено уменьшение объема поражения легочной ткани по сравнению с этапом стационарного лечения (14,5 балла vs 23,0 балла), однако консолидаты по данным УЗИ легких обнаружены у 78,4 % пациентов. Степень поражения легочной ткани коррелировала с функциональным статусом пациентов. Наиболее частым (23,1 %) функциональным нарушением являлось снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), которое сопровождалось уменьшением дистанции при выполнении 6-МШТ и увеличением объема поражения легких по данным УЗИ. Пороговое значение оценки по данным УЗИ, определяющее нарушение  $DL_{CO}$  на этапе стационарного лечения, составило 24,5 балла, через 3 мес. – 15,5. При оценке психического статуса через 3 мес. у всех пациентов сохранялась астения; тревожность и депрессия статистически значимо уменьшились, а когнитивный статус улучшился. **Заключение.** У большинства взрослых пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, через 3 мес. после выписки из стационара сохраняются жалобы, изменения легочной ткани различной степени выраженности, у значительной части больных – психоэмоциональные нарушения, отклонения при выполнении функциональных тестов и нарушение  $DL_{CO}$ . УЗИ легких может рассматриваться как информативный неинвазивный метод оценки повреждения легочной ткани, при помощи которого возможно прогнозировать нарушение газотранспортной функции легких.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, ультразвуковое исследование легких, эхокардиография, тревожность, депрессия, когнитивные нарушения.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех участников или их законных представителей получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Дельмаева Х.С. и соавт., 2025

Для цитирования: Дельмаева Х.С., Мухина Н.В., Комарова И.С., Неклюдова Г.В., Метальников А.А., Авдеев С.Н., Рачина С.А., Соколов А.А., Ананичева Н.А., Мирзахамидова С.С. Комплексная оценка состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы и психоэмоциональных нарушений у взрослых пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 49–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4500

## Comprehensive evaluation of the respiratory system, cardiovascular system, and psychoemotional disorders in post-COVID-19 adult patients

Kheda S. Delmaeva<sup>1</sup>, Nadezhda V. Mukhina<sup>2</sup>, Irina S. Komarova<sup>2</sup> ✉, Galina V. Nekludova<sup>2</sup>, Artem A. Metalnikov<sup>2</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>2</sup>, Alexander A. Sokolov<sup>1</sup>, Natalia A. Ananicheva<sup>1</sup>, Svetlana S. Mirzakhamidova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department: Kolomenskiy pr. 4, Moscow, 115446, Russia

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

### Abstract

**The aim** was to study changes in the respiratory system, cardiovascular system, functional and psychoemotional status of adult patients after inpatient treatment for COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*). **Methods.** This cohort prospective observational study recruited patients with COVID-19 and lung damage. Transthoracic echocardiography, lung ultrasound, ECG, dyspnea assessment using mMRC and Borg scales, 6-minute walk test, and pulmonary function tests were performed 3 months after discharge from hospital. Psychoemotional status was assessed using MFI-20 international asthenia test, Spielberger–Hanin situational anxiety scale, Beck depression scale, MMSE cognitive function assessment scale. A standard set of statistical tools was used to describe and compare the data. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results.** A total of 51 patients were enrolled, including 29 (55.8%) women, the median age 64.5 (60.0 – 70.0) years. The most frequent complaints at 3 months after the hospital discharge were weakness (88.2%) and mild (62.7%) to moderate (29.4%) dyspnea. There was a decrease in the lung tissue lesions compared to inpatient treatment (14.5 vs 23.0 points), but the lung ultrasound found consolidates in 78.4% of the patients. The degree of lung tissue lesions correlated with the functional status of the patients. Decreased diffusion lung capacity ( $DL_{CO}$ ) was the most frequent functional disorder. It was detected in 23.1% of the patients and accompanied by decreased 6-minute walk test distance and increased volume of lung lesions according to the ultrasound. The threshold value of ultrasound score indicative of the abnormal lung diffusion capacity was 24.5 at the stage of inpatient treatment and 15.5 points at 3 months after discharge from hospital. A mental status assessment at 3 months after discharge from hospital showed that asthenia persisted in all patients. Their anxiety and depression statistically significantly decreased, and the cognitive status improved. **Conclusion.** The majority of adult patients who had COVID-19 with lung damage still have complaints, lung tissue changes of varying severity at 3 months after discharge from hospital. A significant proportion of the patients also had psychoemotional disorders, abnormalities in the performance of functional tests, and impaired  $DL_{CO}$ . Lung ultrasound can be considered an informative non-invasive method of assessing severity of the lung tissue damage, allowing to predict impaired gas transport function of the lungs.

**Key words:** COVID-19, post-COVID-19 syndrome, lung ultrasound, echocardiography, anxiety, depression, cognitive disorders.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

**Ethical review.** The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. All participants or their legal representatives gave written informed consent to participate in the study.

© Delmaeva Kh.S. et al., 2025

For citation: Delmaeva Kh.S., Mukhina N.V., Komarova I.S., Nekludova G.V., Metalnikov A.A., Avdeev S.N., Rachina S.A., Sokolov A.A., Ananicheva N.A., Mirzakhmidova S.S. Comprehensive evaluation of the respiratory system, cardiovascular system, and psychoemotional disorders in post-COVID-19 adult patients. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 49–60 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4500

Особенностью COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) является мультисистемный характер поражения, вовлекающий в патологический процесс, помимо легких, практически все органы и системы [1, 2]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 также может выступать в роли триггера развития психических расстройств, включая депрессию, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство [3, 4]. Изменения могут сохраняться в течение длительного времени после COVID-19, что делает актуальным проведение динамического наблюдения за такими больными.

Более полное представление о последствиях COVID-19 позволит оптимизировать программы реабилитации пациентов, а также разработать рекомендации по их раннему выявлению и эффективной профилактике.

Целью настоящего исследования явился анализ изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы, функционального и психоэмоционального статуса взрослых пациентов, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19.

### Материалы и методы

В проспективное наблюдательное когортное исследование были включены пациенты, получавшие лечение по поводу верифицированной инфекции COVID-19

с поражением легких в одном из городских стационаров Москвы.

#### Критерии включения:

- наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании;
- возраст 18 лет и старше;
- инфильтрация в легких, выявляемая по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с поражением  $\geq 25\%$  паренхимы;
- наличие РНК SARS-CoV-2 в респираторном мазке методом полимеразной цепной реакции.

#### Критерии невключения:

- установленные ранее интерстициальные заболевания легких;
- ожирение (индекс массы тела  $> 35$  кг / м<sup>2</sup>);
- хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого течения;
- дилатационная кардиомиопатия;
- неоперированные гемодинамически значимые пороки сердца;
- тахикардии;
- фибрилляция предсердий;
- острый инфаркт миокарда;
- постинфарктный кардиосклероз;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по функциональной

классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association – NYHA*).

Характеристика пациентов, проведенных исследований и процедур на этапе стационарного лечения представлена в работе [5].

Через 3 мес. после выписки выполнялось повторное обследование пациентов, включавшее сбор жалоб, объективное обследование, пульсоксиметрию, оценку одышки по данным модифицированной шкалы Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) и шкалы Борга, 6-минутного шагового теста (6-МШТ), электрокардиографии (ЭКГ), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования (УЗИ) легких по разработанному протоколу, а также исследование функции внешнего дыхания. Эмоциональный статус оценивался с помощью международной субъективной шкалы оценки астении (*Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20*) [6], шкалы ситуативной тревожности Спилбергера–Ханина, шкалы депрессии Бека, краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination – MMSE*).

ЭхоКГ проводилась по стандартному протоколу на аппарате *Phillips EPIQ5 (Release 6.0)* согласно международным и российским рекомендациям [7, 8]. Проводилось измерение полостей сердца, оценивалась систолическая и диастолическая функции левых и правых отделов сердца:

- систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по методу *Simpson*;
- систолическая функция правого желудочка (ПЖ) – по систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (*Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion – TAPSE*);
- определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось с помощью модифицированного уравнения Бернулли.

При отсутствии стеноза клапана легочной артерии и выходного тракта ПЖ расчет СДЛА осуществляется по следующей формуле:

$$\text{СДЛА} = \text{PG}_{\text{ТР}} + \text{D}_{\text{ПП}}$$

где  $\text{PG}_{\text{ТР}}$  – максимальный систолический транс-трикуспидальный градиент давления,  $\text{D}_{\text{ПП}}$  – давление в правом предсердии (оценивается эмпирически по состоянию нижней полой вены и ее реакции на дыхательный маневр).

УЗИ легких выполнялось конвексными датчиками (частота 5 МГц: глубина сканирования – примерно 5–10 см). Для детализации и лучшей визуализации скольжения висцеральной плевры и поиска субплевральной консолидации применялся линейный датчик, частотный диапазон – 7–10 МГц. Сканирование проводилось в положении сидя или лежа, в зависимости от тяжести состояния пациента. Исследование проводилось в В- и М-режимах. При проведении УЗИ легких использовался модифицированный 12-зональный протокол исследования, показавший высокую

информативность у пациентов с поражением легких, вызванным COVID-19 [9, 10].

Передняя поверхность легких исследовалась от парастернальной до передней подмышечной линии, боковая – от передней подмышечной линии до задней подмышечной линии, задняя – от задней подмышечной линии до паравертебральной линии. Каждая исследуемая область была поделена на верхнюю и нижнюю зоны, суммарно – 12 зон. Оценивались наличие и выраженность альвеолярно-интерстициального синдрома, альвеолярной консолидации, характер плевральной линии, наличие пневмоторакса и плеврального выпота.

Изменения воздушности легочной ткани в каждой сканируемой зоне легких определялись следующим образом:

В-профиль:

- В0 – А-линии и < 3 В-линий по данным УЗИ (норма);
- В1 –  $\geq 3$  В-линий, при этом В-линии не сливаются и занимают < 50 % сектора датчика;
- В2 – В-линии занимают > 50 % сектора датчика, при этом некоторые В-линии сливаются;
- В3 – множественные сливающиеся В-линии образуют профиль «белое легкое»;

С-профиль:

- С0 – консолидаты отсутствуют;
- С1 – неровная плевральная линия, наличие мелких субплевральных консолидатов < 1,0 см;
- С2 – кортикальная консолидация от 1,0 см до консолидата, занимающего < 1 сегмента;
- С3 – размер консолидата > 1 сегмента.

Общая оценка изменения воздушности легких по УЗИ определялась как сумма баллов по всем сканированным зонам.

Функциональное исследование легких, включающее форсированную спирометрию с регистрацией петли поток-объем форсированного выдоха и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $\text{DL}_{\text{CO}}$ ), проводилось с помощью диагностической системы для функционального тестирования легких *Quark PFT (COSMED, 2020)*. При форсированной спирометрии определялись показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) и соотношения  $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ .

$\text{DL}_{\text{CO}}$  легких оценивалась методом однократного вдоха с задержкой дыхания, при этом определялись трансфер-фактор по монооксиду углерода (СО), скорректированный по уровню гемоглобина ( $\text{DL}_{\text{COc}}$ ), объем альвеолярной вентиляции (VA) и константа Круга ( $\text{DL}_{\text{COc}} / \text{VA}$ ) [11].

Все функциональные показатели были отнесены к должным значениям, от которых рассчитаны проценты. Должные значения определялись в соответствии со стратегией Глобальной инициативы по функции легких (*The Global Lung Function Initiative – GLI*).

Интерпретация оценки по тестам, шкалам и опросникам, 6-МШТ и электрокардиографии (ЭКГ) проводилась согласно стандартным рекомендациям и процедурам. Десатурация при выполнении 6-МШТ

определялась по уменьшению содержания в крови гемоглобина, насыщенного кислородом ( $SpO_2$ ) к концу теста  $> 4\%_{исх.}$  или снижению  $SpO_2 < 90\%$  [12].

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ SPSS-26 для Windows (Статистический пакет для социальных наук, SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Количественные переменные исследованы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Описание количественных данных представлено в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го процентилей *Me* ( $Q1-Q3$ ). Описание частот номинальных признаков в исследуемой выборке представлено в виде *n* (%). Достоверность различий двух несвязанных выборок по количественному и порядковому признаку определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни. Сравнение двух связанных (зависимых) выборок по количественному и порядковому признаку проводилось с помощью критерия Уилкоксона.

Анализ связи количественных признаков проводился при помощи метода ранговой корреляции Спирмена. Анализ влияния различных факторов на вероятность события проводился при помощи метода логистической регрессии. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков применялся анализ ROC-кривых, результат которого был представлен как площадь под кривой (AUC), уровень диагностической значимости (*p*) и 95%-ный ДИ. Оптимальная точка отсечения соответствовала наибольшему индексу Юдена, для нее

определялись индексы чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованы пациенты ( $n = 51$ , из них 29 (55,8 %) – женщины; *Me* возраста – 64,5 (60,0–70,0) года), перенесшие COVID-19. Через 3 мес. наблюдения после стационарного лечения из исследования выбыли 8 пациентов: 5 отказались от дальнейшего участия в исследовании, в 3 случаях зафиксирован летальный исход, в т. ч. вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии ( $n = 2$ ) и острой сердечно-сосудистой недостаточности ( $n = 1$ ).

Из клинических симптомов в 45 (88,2 %) случаях отмечались слабость, 29 (56,9 %) обследуемых предъявляли жалобы на артралгии. Одышка при физической нагрузке 0, I и II степени тяжести по mMRC отмечена у 4 (7,8 %), 32 (62,7 %) и 15 (29,4 %) пациентов соответственно. Плохо корригируемая артериальная гипертензия отмечена у 12 (23,5 %), впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа – у 5 (9,8 %) пациентов.

Сравнительный анализ выраженности одышки и параметров 6-МШТ, данных УЗИ легких, показателей ЭхоКГ через 3 мес. после выписки по сравнению с госпитальным этапом представлен в табл. 1.

Отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности одышки по шкале mMRC, увеличения  $SpO_2$  и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, снижения  $SpO_2$  при выполнении

**Таблица 1**  
**Динамика нарушения воздушности легочной ткани и функциональных показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 ( $n = 51$ )**

**Table 1**  
**Changes in the impaired lung tissue airiness and functional parameters in post-COVID-19 adult patients ( $n = 51$ )**

Показатель	Госпитальный этап	Через 3 мес. после выписки	<i>p</i>
Оценка по УЗИ, баллы	23,0 (20,0–25,0)	14,5 (11,0–16,8)	0,000
$SpO_2$ , %	96,0 (94,0–97,0)	97,0 (96,0–98,0)	0,000
ФВ ЛЖ, %	56,0 (52,0–58,0)	56,0 (53,0–59,0)	0,342
КДО ЛЖ, мл	105,0 (93,5–124,0)	104,5 (92,3–117,3)	0,527
$S_{лп}$ , см <sup>2</sup>	17,0 (15,0–20,2)	16,4 (14,0–18,0)	0,088
$S_{пп}$ , см <sup>2</sup>	15,2 (14,0–17,6)	14,4 (12,7–16,5)	0,081
ПЖ базальный сегмент, мм	29,5 (30,0–35,0)	30,0 (30,0–35,3)	0,585
СДЛА, мм рт. ст.	25,0 (20,5–40,0)	22,0 (18,0–32,0)	0,003
TAPSE, мм	21,4 (19,0–23,0)	21,0 (19,7–22,1)	0,935
TAPSE / СДЛА, мм / мм рт. ст.	0,83 (0,56–1,06)	1,00 (0,65–1,13)	0,009
Дистанция 6-МШТ, м	200,0 (120,0–290,0)	437,0 (360,0–480,0)	0,000
$\Delta SpO_2$ , %	3,0 (1,0–6,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,000
$\Delta Borg$ , баллы	2 (1–3)	2 (1–3)	0,475
mMRC, <i>n</i> (%)	2 (2–2)	1 (1–2)	0,000

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование;  $SpO_2$  – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДО – конечный диастолический объем;  $S_{лп}$  – площадь левого предсердия;  $S_{пп}$  – площадь правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE (Tricuspidal Anular Plane Systolic Excursion) – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

нагрузки. Значимых изменений по данным ЭКГ не зарегистрировано.

При корреляционном анализе выявлена статистически значимая прямая связь между тяжестью одышки по шкале mMRC и выраженностью тревоги ( $r = 0,296$ ;  $p = 0,046$ ).

Несмотря на статистически значимую положительную динамику по данным УЗИ ( $Me = 14,5$  балла vs 23,0 балла на госпитальном этапе), у всех пациентов сохранялись изменения легочной ткани разной степени выраженности. Так, наличие хотя бы 1 консолидата любого размера выявлено у 40 (78,4 %) больных.

По данным корреляционного анализа выявлены статистически достоверные связи между оценкой по УЗИ изменений воздушности легочной ткани и рядом функциональных показателей (табл. 2). В частности, отмечена положительная корреляция с выраженностью одышки, СДЛА, отрицательная — с показателями  $SpO_2$  и фракции выброса ЛЖ.

При улучшении легочной гемодинамики и функционального статуса ПЖ СДЛА > 35 мм рт. ст. сохранялось в 9 (17,6 %) случаях, увеличение площади правого предсердия > 18 см<sup>2</sup> — в 9 (17,6 %). Снижение TAPSE < 17 мм выявлено у 3 (5,9 %), а TAPSE / СДЛА < 0,55 мм / мм рт. ст. — у 7 (13,7 %) больных, при этом TAPSE / СДЛА < 0,31 мм рт. ст. определялось в 1 случае. Статистически достоверной корреляционной связи между СДЛА и  $SpO_2$  не получено ( $r = -0,269$ ;  $p = 0,062$ ).

Результаты исследования легочной функции представлены в табл. 3. Снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ < 70 % выявлено у 6 (11,5 %) больных, ФЖЕЛ < 80 %<sub>долж.</sub> — у 9 (17,3 %), DL<sub>CO</sub> < 80 %<sub>долж.</sub> — у 12 (23,1 %) пациентов.

У больных с сохраненной и нарушенной DL<sub>CO</sub> легких наблюдались статистически значимые различия выраженности изменений воздушности легких по данным УЗИ и величине D-димера, зарегистрированных в период стационарного лечения (табл. 4). Снижение DL<sub>CO</sub> легких через 3 мес. после выписки сопровождалось статистически достоверным уменьшением дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, и увеличением объема поражения легких по данным УЗИ легких (см. табл. 4). По показателям, определяемым при ЭхоКГ, значимых отличий в группах не выявлено.

Таблица 2

*Корреляционная связь оценки по данным ультразвукового исследования и функциональных показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, через 3 мес. после выписки (n = 51)*

Table 2

*Correlation of ultrasound score and functional parameters in post-COVID-19 adult patients 3 months after the discharge (n = 51)*

Параметр	r (УЗИ)	p
ФВ ЛЖ, %	-0,371	0,008
СДЛА, мм рт. ст.	0,333	0,017
TAPSE / СДЛА, мм / мм рт. ст.	-0,311	0,030
Дистанция 6-МШТ, м	-0,387	0,006
SpO <sub>2</sub> , %	-0,631	0,000
Оценка по шкале Borg в покое, баллы	0,550	0,000
Δ ЧДД в минуту	0,310	0,028
Δ SpO <sub>2</sub> , %	0,329	0,019
mMRC, баллы	0,493	0,000

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; TAPSE (*Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion*) — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений; mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) — модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

Таблица 3

*Показатели исследования функции легких у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 3 мес. после выписки (n = 51)*

Table 3

*Lung function in post-COVID-19 adult patients 3 months after the discharge (n = 51)*

Параметр, % <sub>долж.</sub>	Me (Q1–Q3)
ФЖЕЛ	98,5 (82,3–116,3)
ОФВ <sub>1</sub>	99,0 (76,5–115,5)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	77,6 (71,6–87,0)
DL <sub>CO</sub>	86,4 (80,1–92,8)
DL <sub>CO</sub> / VA	90,5 (82,9–94,9)

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; DL<sub>CO</sub> — диффузионная способность легких; DL<sub>CO</sub> / VA — константа Крога.

Таблица 4

*Сравнительная характеристика показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, с сохраненной и нарушенной диффузионной способностью легких (3 мес. после выписки)*

Table 4

*Comparative characteristics of post-COVID-19 adult patients with preserved and impaired lung diffusion capacity (3 months after the discharge)*

Показатель	DL <sub>CO</sub> < 80 % <sub>долж.</sub> (n = 12)	DL <sub>CO</sub> ≥ 80 % <sub>долж.</sub> (n = 39)	p
Оценка по УЗИ (госпитальный этап), баллы	25,5 (24,5–28,3)	20,5 (16,8–22,5)	0,004
Уровень D-димера (госпитальный этап), нг / мл	694,0 (367,3–1940,0)	399,0 (325,3–504,5)	0,037
Оценка по УЗИ через 3 мес. после выписки, баллы	18,0 (15,0–18,8)	14,0 (9,8–16,8)	0,043
Дистанция 6-МШТ (3 мес. после выписки), м	345,0 (285,0–441,3)	485,0 (410,0–547,5)	0,025

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест.

По данным корреляционного анализа определены статистически достоверные связи между  $DL_{CO}$  (% долж.) и общей оценкой нарушения воздушности легочной ткани по УЗИ на госпитальном этапе и через 3 мес. после выписки из стационара ( $r = -0,520$ ;  $p = 0,000$ ;  $r = -0,604$ ;  $p = 0,000$  соответственно).

По результатам одномерного логистического регрессионного анализа показано, что увеличение нарушения воздушности легочной ткани, определенного по данным УЗИ на госпитальном этапе, ассоциировано с повышением вероятности нарушения  $DL_{CO}$  легких через 3 мес. после выписки из стационара (ОШ – 1,365; 95%-ный ДИ – 1,104–1,688;  $p = 0,004$ ). Аналогичные результаты получены и при оценке в баллах нарушения воздушности легочной ткани по данным УЗИ через 3 мес. после выписки из стационара (ОШ – 1,388; 95%-ный ДИ – 1,107–1,740;  $p = 0,004$ ).

ROC-кривая зависимости вероятности нарушения  $DL_{CO}$  от объема поражения легких по данным УЗИ на этапе стационарного лечения представлена на рис. 1. Площадь под ROC-кривой составила 0,802 (95%-ный ДИ – 0,681–0,923). Пороговое значение оценки по УЗИ в точке отсечения составило 24,5 балла, чувствительность – 83,3 %, специфичность – 70,2 %.

Аналогичная ROC-кривая зависимости вероятности нарушения  $DL_{CO}$  от объема поражения легких

по данным УЗИ через 3 мес. после выписки представлена на рис. 2. Площадь под ROC-кривой составила 0,846 (95%-ный ДИ – 0,719–0,972). Пороговое значение оценки по УЗИ в точке отсечения составило 15,5 балла, чувствительность – 83,3 %, специфичность – 77,5 %.

При оценке психического статуса в период стационарного лечения астения отмечена у всех пациентов. На госпитальном этапе тревожность наблюдалась у 43 (72,9 %) пациентов: у 4 (9,3 %) – низкой, у 26 (60,5 %) – умеренной, у 13 (30,2 %) – высокой степени. У 28 (47,5 %) пациентов наблюдалась депрессия: легкой формы – у 13 (46,4 %) пациентов, средней – у 11 (39,3 %), выраженная – у 4 (14,3 %). Предметные когнитивные нарушения отмечены у 12 (20,3 %) пациентов. Через 3 мес. астения сохранялась у всех пациентов, депрессия отмечена у 22 (43,1 %) пациентов, тревожность – у 36 (70,6 %), когнитивные расстройства – у 9 (17,6 %), при этом выраженность астении, тревожности и депрессии статистически значимо уменьшилась, а когнитивный статус улучшился (табл. 5).

Через 3 мес. после выписки из стационара по данным корреляционного анализа выявлена статистически значимая положительная связь тяжести депрессии с возрастом пациентов ( $r = 0,517$ ;  $p = 0,049$ ) и обратная корреляционная связь – между астенией и дистанци-

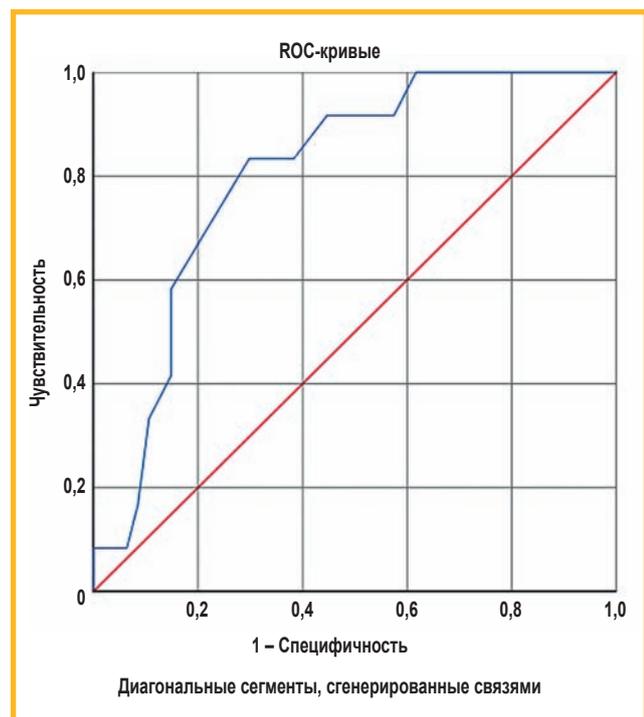


Рис. 1. Кривая, полученная с помощью ROC-анализа при оценке зависимости вероятности нарушения диффузионной способности легких от объема поражения легких (оценка по данным ультразвукового исследования, баллы) на этапе стационарного лечения

Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приемника.

Figure 1. The curve obtained using ROC analysis assessing the dependence of the probability of impaired lung diffusion capacity on the volume of lung damage (assessed by ultrasound score) during the inpatient treatment

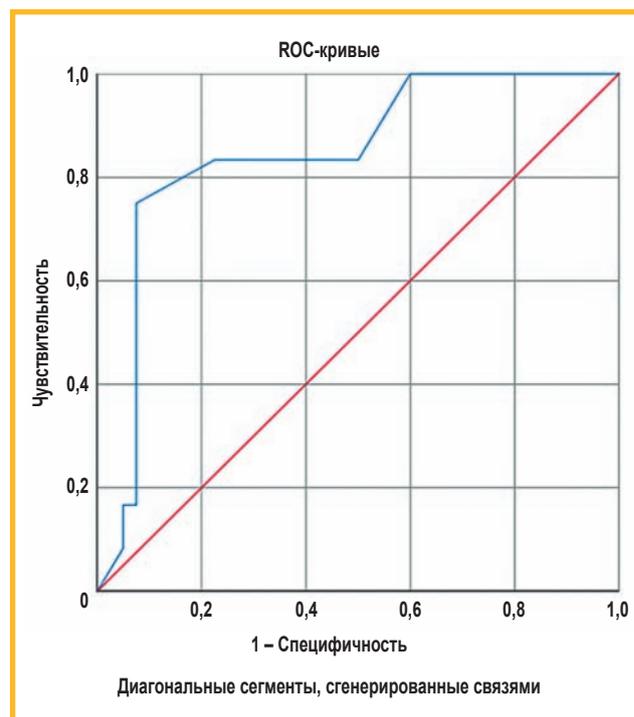


Рис. 2. Кривая, полученная с помощью ROC-анализа, при оценке зависимости вероятности нарушения диффузионной способности легких от объема поражения легких (оценка по данным ультразвукового исследования, баллы) через 3 мес. после выписки из стационара

Примечание: ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приемника.

Figure 2. The curve obtained using ROC analysis assessing the dependence of the probability of impaired lung diffusion capacity on the volume of lung damage (assessed by ultrasound score) 3 months after discharge from the hospital

Таблица 5  
Динамика психоэмоционального состояния взрослых пациентов, перенесших COVID-19, через 3 мес. после выписки из стационара (n = 51)

Table 5

Changes in the psychoemotional state of post-COVID-19 adult patients 3 months after discharge from the hospital (n = 51)

Методы оценки	Госпитальный период	3 мес. после выписки	p
Шкала депрессии Бека (n = 22)	14,5 (10,0–17,0)	10,0 (7,5–14,3)	0,009
MFI-20 (n = 51)	65,0 (62,0–68,0)	54,0 (49,0–59,0)	0,000
Шкала ситуативной тревожности Спилберга–Ханина (n = 36)	40,5 (34,0–45,0)	34,5 (26,5–43,5)	0,001
MMSE (n = 9)	27,0 (26,5–27,0)	28,0 (27,0–30,0)	0,031

Примечание: MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) – субъективная шкала оценки астении; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.

ей, пройденной при выполнении 6-МШТ ( $r = -0,365$ ,  $p = 0,011$ ).

## Обсуждение

По мере увеличения числа пациентов, перенесших COVID-19, становится очевидным, что для многих людей «выздоровление» не является синонимом возвращения к прежнему состоянию здоровья. В литературе описано длительное сохранение симптомов у лиц, перенесших COVID-19 после выписки из стационара, что явилось причиной появления таких терминов, как «продолженный COVID-19» и «постковидный синдром» [13–16].

Следует отметить, что COVID-19 является не единственной респираторной вирусной инфекцией, для которой описано длительное сохранение респираторных жалоб и объективных изменений. Так, в частности, длительное сохранение структурных изменений в легких и функциональных нарушений отмечено у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV [17].

Последствия COVID-19 у взрослых продолжают активно изучаться в различных странах, в т. ч. в Российской Федерации [18–21]. Особенностью настоящего исследования является комплексный анализ структурных (нарушение воздушности легочной ткани по данным УЗИ легких и размеры полостей сердца, толщина стенок камер сердца и клапанный аппарат по данным ЭхоКГ) и функциональных изменений, затрагивающих в первую очередь бронхолегочную и сердечно-сосудистую системы в когорте пациентов пожилого возраста, а также динамический мониторинг их психоэмоциональных нарушений.

Для оценки изменений в легких вместо рентгенологических методов использовалось УЗИ легких. Известно, что по данным УЗИ демонстрируется высокая согласованность с КТ ОГК как при COVID-19, так и при инфекционном поражении легких другой этиологии [22–25]. Это дает возможность вести наблюдение за значительно большим числом пациентов, перенесших COVID-19, т. к. метод является доступным, простым и безопасным.

Следует отметить, что через 3 мес. после выписки у всех выживших пациентов отмечено субъективное улучшение состояния по сравнению с периодом стационарного лечения. Тем не менее у значительной доли больных сохранялись слабость и одыш-

ка. Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора *S. Lopez-Leon et al.*, по результатам которого показано, что у 58 % пациентов с постковидным синдромом регистрировались усталость и слабость, а у 24 % – одышка, т. е. эти жалобы были одними из наиболее частых [26]. Через 3 мес. с момента госпитализации *T.V. Lerum et al.* отмечалась одышка 0–1 и  $\geq 2$  баллов по mMRC у 54 и 19 % пациентов соответственно [27]. Следует отметить, что за период наблюдения более чем у 20 % пациентов отмечалась дестабилизация артериального давления, а у 10 % выявлен сахарный диабет, что может быть обусловлено как самой инфекцией, так и проводимой терапией, в частности широким использованием дексаметазона.

При проведении УЗИ легких выявлена положительная динамика, заключающаяся в статистически значимом уменьшении объема поражения легочной ткани. Тем не менее у всех пациентов к данному периоду наблюдения оставались изменения той или иной степени выраженности, включая участки консолидации легочной ткани.

Остаточные изменения легочной паренхимы через 3 мес. после выписки из стационара по данным КТ ОГК выявлены *B. Bram van den Borst et al.* у 91 % пациентов [28]. Сходные данные были получены *T.V. Lerum et al.*, при этом сообщается о сохранении патологических изменений в легких у 71 % пациентов через 3 мес. после выписки [27]. Наиболее частыми изменениями по результатам КТ ОГК после перенесенного COVID-19 в указанный срок в разных исследованиях являлись зоны «матового стекла» и ретикулярные изменения [21, 29].

*A. Fortini et al.* динамика изменений в легких после COVID-19 оценивалась с использованием УЗИ [30]. Остаточные изменения выявлены только в 25,4 % случаев, что не согласуется с полученными в настоящей работе результатами. Существенно более низкий процент поражения может быть обусловлен более поздними сроками обследования больных (3–6 мес. после выписки), а также, возможно, включением пациентов с исходно менее тяжелым поражением легких. В настоящее исследование включались пациенты с поражением легких  $\geq 25$  % по данным КТ ОГК (II степень тяжести по данным КТ – у 34 (66,7 %) пациентов, III степень – у 14 (27,4), IV степень – у 3 (5,9)). Клиническое состояние пациентов было следующим:

среднетяжелое – у 34 (66,7 %), тяжелое – у 8 (15,7 %), крайне тяжелое – 9 (17,6 %).

Через 3 мес. наблюдения проведено сопоставление объема поражения легких в остром периоде по данным КТ ОГК и УЗИ легких. При оценке сердечно-сосудистой системы в ходе наблюдения показано статистически значимое снижение СДЛА, улучшение сердечно-сосудистого сопряжения между ПЖ и легочной артерией. Положительные изменения отмечены также в функциональном статусе пациентов: так, отмечалось значимое увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, а также уменьшение выраженности десатурации при выполнении физической нагрузки. Значимых нарушений ритма и проводимости при выполнении ЭКГ по сравнению с таковыми показателями на стационарном этапе лечения у пациентов не выявлено.

При выполнении функциональных исследований наиболее значимой находкой явилось снижение газотранспортной функции легких ( $DL_{CO} < 80\%$  <sup>долж.</sup>), которое через 3 мес. наблюдения выявлено у 23,1 % больных. Полученные результаты в целом согласуются с другими российскими и международными исследованиями, по данным которых частота нарушения  $DL_{CO}$  легких у пациентов, перенесших COVID-19, различалась от 24 до 73 %, закономерно возрастая у лиц с тяжелым поражением легких [21, 27, 30, 31]. По данным И.В.Лещенко и Т.В.Глушковой показано, что через 3 мес. наблюдения уровень  $DL_{CO} < 80\%$  зарегистрирован у 46 % пациентов при поражении 35 (25–45) % легочной ткани по данным КТ и у 54 % пациентов – при поражении легочной ткани 75 (62–75) % [32]. Пациенты с  $DL_{CO} < 60\%$  статистически значимо чаще переносили тяжелую форму COVID-19, нуждались в проведении высокопоточной кислородотерапии и пребывали в отделении реанимации и интенсивной терапии [33].

При сравнительном анализе характеристик пациентов с сохраненной и нарушенной  $DL_{CO}$  легких выявлены статистически достоверные различия в группах по уровню D-димера на этапе стационарного лечения. Это может свидетельствовать о том, что в патогенезе нарушения газотранспортной функции у больных COVID-19-ассоциированным повреждением легких значимым является не только повреждение альвеолярной поверхности, но и нарушение микроциркуляции с тромбообразованием в легочных сосудах.

По данным исследования выявлены статистически достоверные связи между нарушением газотранспортной способности легких и объемом поражения легких по данным УЗИ как на госпитальном этапе, так и через 3 мес. после выписки из стационара. В работе В.В.Брам ден Борст *et al.* также получена статистически достоверная корреляционная связь между изменениями легочной паренхимы и снижением  $DL_{CO}$  легких через 3 мес. после перенесенного COVID-19 [28].

Пороговое значение суммы баллов при УЗИ легких, определяющее вероятное нарушение  $DL_{CO}$  легких, через 3 мес. составило 24,5 для стационарного и 15,5 – для амбулаторного этапа. Поскольку прове-

дение функциональных легочных тестов для оценки газотранспортной способности легких не всегда доступно, то УЗИ может служить инструментом отбора больных, нуждающихся в последующем наблюдении с обязательным выполнением функциональных легочных тестов на амбулаторном этапе.

Постинфекционная астения представляет собой достаточно распространенный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная утомляемость, слабость, усталость. Повышенная утомляемость приводит к снижению качества жизни в среднем на 50 % по сравнению с исходным уровнем и сохраняется от нескольких недель до  $\geq 6$  мес., что согласуется с полученными данными [34]. При оценке психического статуса через 3 мес. после острого периода заболевания у всех обследованных пациентов сохранялась астения. Тревожность и депрессия статистически значимо уменьшились, а когнитивный статус улучшился. По данным М.Г.Мазза *et al.* через 3 мес. после перенесенного COVID-19 также отмечено снижение тревожности без существенного изменения тяжести депрессии [35].

Поражение нервной системы при COVID-19 связывают с гипоксически-ишемическими изменениями и повреждением мелких сосудов головного мозга, протекающими на фоне системного воспаления и окислительного стресса во время острого периода инфекции, возможной длительной персистенцией SARS-CoV-2 в тканях мозга, что приводит к гибели нейронов. Кроме того, определенный вклад в развитие нарушений в эмоциональной сфере мог быть связан с ограничением передвижения и социальной изоляцией пациентов в первый год пандемии [36].

В то же время необходимо принять во внимание отсутствие исходных данных о наличии и степени выраженности эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов данной когорты, что затрудняет установление причинно-следственной связи выявленных изменений с перенесенной инфекцией. Аналогичные ограничения касаются ряда функциональных тестов и инструментальных исследований (например, ЭхоКГ), хотя пациенты с вероятными потенциальными отклонениями и симптомами, обусловленными хронической сопутствующей патологией, не включались в исследование.

## Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что через 3 мес. после выписки из стационара у значительной части взрослых пациентов сохранялись жалобы (слабость, одышка), эмоциональные нарушения и патологические изменения в легких по данным УЗИ.

Несмотря на субъективное улучшение, у части пациентов наблюдалось снижение физической активности, десатурация на фоне физической нагрузки, что отчетливо связано с объемом поражения легочной ткани, оцененной по суммарным данным УЗИ.

Снижение  $DL_{CO}$  легких являлось наиболее частым нарушением при функциональном исследовании легких, сопровождалось более значимыми изменениями

воздушности легочной ткани по данным УЗИ и более высоким уровнем D-димера во время стационарного лечения. УЗИ легких может использоваться как удобный, доступный и неинвазивный метод отбора пациентов, которым показано динамическое наблюдение, включающее функциональные легочные тесты (исследование газотранспортной функции).

## Литература

- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
- Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020; 371: m3862. DOI: 10.1136/bmj.m3862.
- Tsamakis K., Tsiptsios D., Ouranidis A. et al. COVID-19 and its consequences on mental health (review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 21 (3): 244. DOI: 10.3892/etm.2021.9675.
- Liu D., Baumeister R.F., Zhou Y. Mental health outcomes of coronavirus infection survivors: a rapid meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 137: 542–553. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.015.
- Комарова И.С., Мухина Н.В., Рачина С.А. и др. Структурно-функциональный статус сердечно-сосудистой, дыхательной систем и психоэмоциональные нарушения у пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара. *Профилактическая медицина*. 2024; 27 (5): 60–68. DOI: 10.17116/profmed20242705160.
- Bakalidou D., Krommydas G., Abdimioti T. et al. The dimensionality of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) derived from healthy adults and patient subpopulations: a challenge for clinicians. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26344. DOI: 10.7759/cureus.26344.
- Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф. и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАС-УДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021; (2): 63–79. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-2-63-79.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (34): 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Peixoto A.O., Costa R.M., Uzun R. et al. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: a systematic review. *Pulmonology*. 2021; 27 (6): 529–562. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.004.
- Demi L., Mento F., Di Sabatino A. et al. Lung ultrasound in COVID-19 and post-COVID-19 patients, an evidence-based approach. *J. Ultrasound Med.* 2022; 41 (9): 2203–2215. DOI: 10.1002/jum.15902.
- Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G. et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700010. DOI: 10.1183/13993003.00010-2017.
- Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
- Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 66–74. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
- Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.
- Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD Post-COVID study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В. и др. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 461–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471.
- Wang M., Luo X., Wang L. et al. A comparison of lung ultrasound and computed tomography in the diagnosis of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (8): 1351. DOI: 10.3390/diagnostics11081351.
- Barbieri G., Gargani L., Lepri V. et al. Long-term lung ultrasound follow-up in patients after COVID-19 pneumonia hospitalization: a prospective comparative study with chest computed tomography. *Eur. J. Intern. Med.* 2023; 110: 29–34. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.002.
- Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Кабельо Монтойя Ф.Э. и др. УЗИ легких в диагностике SARS-CoV-2: проспективное сравнительное исследование 30 пациентов с COVID-19. *Вестник восстановительной медицины*. 2022; 21 (5): 9–19. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-5-9-19.
- Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E. et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
- van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- Fortini A., Torrigiani A., Sbaragli S. et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection*. 2021; 49 (5): 1007–1015. DOI: 10.1007/s15010-021-01638-1.
- Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И. и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567.
- Лещенко И.В., Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 795–805. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-795-805.
- Глушкова Т.В., Лещенко И.В., Скорняков С.Н., Савельев А.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде. *Туберкулез и болезни легких*. 2023; 101 (3): 44–51. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-44-51.
- Ивонина Н.А., Петров К.Б. Применение нейротропной терапии у молодых пациентов с постковидным синдромом. *Журнал*

неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2022; 122 (3): 126–130. DOI: 10.17116/jnevro2022122031126.

35. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* 2021; 94: 138–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.021.
36. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022; 434: 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162.

Поступила: 25.03.24  
Принята к печати: 24.04.24

## References

1. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
2. Cevik M., Kuppalli K., Kindrachuk J., Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020; 371: m3862. DOI: 10.1136/bmj.m3862.
3. Tsamakidis K., Tsiptsios D., Ouranidis A. et al. COVID-19 and its consequences on mental health (review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 21 (3): 244. DOI: 10.3892/etm.2021.9675.
4. Liu D., Baumeister R.F., Zhou Y. Mental health outcomes of coronavirus infection survivors: a rapid meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 137: 542–553. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.015.
5. Komarova I.S., Mukhina N.V., Rachina S.A. et al. [Structural-functional status of cardiovascular and respiratory systems, psychoemotional disorders in patients with COVID-19 at the time of hospital discharge]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2024; 27 (5): 60–68. DOI: 10.17116/profmed2024705160 (in Russian).
6. Bakalidou D., Krommydas G., Abdimiotti T. et al. The dimensionality of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) derived from healthy adults and patient subpopulations: a challenge for clinicians. *Cureus.* 2022; 14 (6): e26344. DOI: 10.7759/cureus.26344.
7. Alekhin M.N., Bartosh-Zelenaya S.Yu., Beresten N.F. et al. [Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD)]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2021; (2): 63–79. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-2-63-79 (in Russian).
8. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (34): 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Peixoto A.O., Costa R.M., Uzun R. et al. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: a systematic review. *Pulmonology.* 2021; 27 (6): 529–562. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.004.
10. Demi L., Mento F., Di Sabatino A. et al. Lung ultrasound in COVID-19 and post-COVID-19 patients, an evidence-based approach. *J. Ultrasound Med.* 2022; 41 (9): 2203–2215. DOI: 10.1002/jum.15902.
11. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G. et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700010. DOI: 10.1183/13993003.00010-2017.
12. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
13. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023; 64 (1): 66–74. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
14. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.
15. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.

16. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
17. Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
18. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
19. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD Post-COVID study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
20. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
21. Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V. et al. [Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (4): 461–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471 (in Russian).
22. Wang M., Luo X., Wang L. et al. A comparison of lung ultrasound and computed tomography in the diagnosis of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (8): 1351. DOI: 10.3390/diagnostics11081351.
23. Barbieri G., Gargani L., Lepri V. et al. Long-term lung ultrasound follow-up in patients after COVID-19 pneumonia hospitalization: a prospective comparative study with chest computed tomography. *Eur. J. Intern. Med.* 2023; 110: 29–34. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.002.
24. Rachina S.A., Strelkova D.A., Cabello Montoya F.E. et al. [Lung ultrasound in COVID-19: practical experience in a multidisciplinary hospital]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2022; 21 (5): 9–19. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-5-9-19 (in Russian).
25. Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E. et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 50. DOI: 10.1186/1465-9921-15-50.
26. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
27. Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
28. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
29. Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
30. Fortini A., Torrigiani A., Sbaragli S. et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection.* 2021; 49 (5): 1007–1015. DOI: 10.1007/s15010-021-01638-1.
31. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I. et al. [Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567 (in Russian).
32. Leshchenko I.V., Glushkova T.V. [Clinical and functional characteristics of the post-COVID period (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (6): 795–805. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-795-805 (in Russian).
33. Glushkova T.V., Leschenko I.V., Skornyakov N., Savelyev A.V. [Functional and radiological assessment of the respiratory system in patients with impaired lung diffusion capacity in the post-COVID period. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2023; 101 (3): 44–51. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-44-51 (in Russian).
34. Ivonina N.A., Petrov K.B. [The use of neurotropic therapy in young patients with postcovid syndrome]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova.* 2022; 122 (3): 126–130. DOI: 10.17116/jnevro2022122031126 (in Russian).

35. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* 2021; 94: 138–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.021.
36. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 2022; 434: 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162.

Received: March 25, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Дельмаева Хедда Сайцелемовна** – врач-терапевт отделения внутренних болезней Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 885-42-41; e-mail: delmaev95rus@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2595-4826>)

**Kheda S. Delmaeva**, Physician of the Internal Medicine Unit, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 885-42-41; e-mail: delmaev95rus@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2595-4826>)

**Мухина Надежда Владимировна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 643-25-91; e-mail: nadin-andreeva@yandex.ru (SPIN: 8572-1091; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1785-7276>)

**Nadezhda V. Mukhina**, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No.2, 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.: (916) 643-25-91; e-mail: nadin-andreeva@yandex.ru (SPIN: 8572-1091; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1785-7276>)

**Комарова Ирина Севастьяновна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (926) 113-43-41; e-mail: plaksuchka@rambler.ru (SPIN: 9304-6713; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-0621>)

**Irina S. Komarova**, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No.2, 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.: (926) 113-43-41; e-mail: plaksuchka@rambler.ru (SPIN: 9304-6713; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-0621>)

**Неклюдова Галина Васильевна** – д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 296-01-64; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru (SPIN: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Galina V. Nekludova**, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 296-01-64; e-mail: nekludova\_gala@mail.ru (SPIN: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

**Метальников Артем Андреевич** – врач-методист отдела анализа образовательных программ и научных исследований Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 907-53-74; e-mail: artem.metalnikov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0089-1153>)

**Artem A. Metalnikov**, Physician-methodologist, Department of analysis of Educational Programs and Scientific Research, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, 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.: (910) 907-53-74; e-mail: artem.metalnikov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0089-1153>)

**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.: (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, 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.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Рачина Светлана Александровна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 715-89-55; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

**Svetlana A. Rachina**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No.2, 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.: (910) 715-89-55; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

**Соколов Александр Александрович** – заведующий отделением ультразвуковых исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (906) 768-38-78; e-mail: alexandrsklv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0760-7991>)

**Alexander A. Sokolov**, Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department; tel.: (906) 768-38-78; e-mail: alexandrsklv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0760-7991>)

**Ананичева Наталья Александровна** – руководитель Регионального сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», главный окружной кардиолог Южного административного округа Москвы; тел.: (916) 912-99-69; e-mail: n.ananicheva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-619X>)

**Natalia A. Ananicheva**, Head of the Regional Vascular Center, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department, Chief District Cardiologist of the Southern Administrative District, Moscow; tel.: (916) 912-99-69; e-mail: n.ananicheva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-619X>)

**Мирзахамидова Светлана Сергеевна** – к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 206-33-08; e-mail: rimatevs@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-5027>)

**Svetlana S. Mirzakhamidova**, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Work, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 206-33-08; e-mail: rimatevs@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-5027>)

#### Участие авторов

Дельмаева Х.С., Метальников А.А., Ананичева Н.А., Мирзахамидова С.С. – написание текста

Рачина С.А., Комарова И.С., Мухина Н.В. – концепция и дизайн исследования

Неклюдова Г.В., Комарова И.С., Мухина Н.В., Соколов А.А. – сбор и обработка материала

Неклюдова Г.В. – статистическая обработка данных

Авдеев С.Н., Рачина С.А. – редактирование текста

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

#### Authors Contribution

Delmaeva Kh.S., Metalnikov A.A., Ananicheva N.A., Mirzakhamidova S.S. – writing the text

Rachina S.A., Komarova I.S., Mukhina N.V. – concept and design of the study

Nekludova G.V., Komarova I.S., Mukhina N.V., Sokolov A.A. – collection and processing of data

Nekludova G.V. – statistical processing of data

Avdeev S.N., Rachina S.A. – editing the text

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

# Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций

Т.П.Калашникова<sup>1</sup> ✉, Н.О.Каменщиков<sup>1</sup>, Ю.К.Подоксенов<sup>1</sup>, Ю.А.Арсеньева<sup>1</sup>, М.А.Тё<sup>1</sup>, Е.А.Чурилина<sup>1</sup>, Ю.С.Свирко<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, Б.Н.Козлов<sup>1</sup>, А.А.Бощенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111А

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

## Резюме

Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частым инфекционным осложнением после кардиохирургических операций. **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности многократных ингаляций оксидом азота (NO) в концентрации 200 ppm для лечения НП, развившейся после кардиохирургических операций. **Материалы и методы.** В пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включены спонтанно дышащие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оперированные в условиях искусственного кровообращения, с осложненным послеоперационным периодом в виде НП. Пациенты ( $n = 40$ ) были распределены на 2 группы: больные контрольной группы ( $n = 20$ ) получали стандартную антибактериальную терапию (АБТ), лица основной группы ( $n = 20$ ) дополнительно получали ингаляции оксида азота (iNO) 200 ppm по 30 мин 3 раза в день до прекращения АБТ, но не более 7 дней. Оценивались продолжительность АБТ, динамика температуры тела, артериального давления, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, индекса сатурации, который рассчитывался как соотношение показателей насыщения кислородом периферических капилляров по данным пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) и инспираторной фракции кислорода ( $FiO_2$ ), а также соотношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PO_2$ ) и  $FiO_2$ , уровня лейкоцитов крови, С-реактивного белка, прокальцитонина, пресеписина, ферритина, количества баллов по опроснику качества жизни EQ-5D-5L. Сравнивалась частота смены схем АБТ из-за неэффективности и продолжительность госпитализации. **Результаты.** Терапия iNO хорошо переносилась, не оказывала значимого влияния на системную гемодинамику, не сопровождалась клинически значимым повышением уровня метгемоглобина и  $NO_2$ . Продолжительность терапии составила  $6,2 \pm 0,8$  дня. В группе iNO зафиксированы сокращение сроков АБТ ( $p < 0,001$ ), меньшая продолжительность лихорадки ( $p = 0,008$ ) и частоты смены схем АБТ из-за неэффективности ( $p < 0,001$ ). Под влиянием iNO отмечены более высокие показатели индекса сатурации  $SpO_2 / FiO_2$  на 3-и сутки ( $p = 0,034$ ) и к моменту окончания АБТ ( $p = 0,009$ ), а также индекса оксигенации  $PO_2 / FiO_2$  – на 3-и ( $p = 0,002$ ), 5-е сутки ( $p < 0,001$ ) терапии и в день окончания АБТ ( $p = 0,004$ ). В группе iNO также выявлено снижение уровня лейкоцитов, прокальцитонина и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на 3-и сутки лечения и меньшие значения уровня нейтрофилов в крови к моменту окончания АБТ по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Терапия iNO в концентрации 200 ppm 3 раза в сутки у пациентов с НП, развившейся после кардиохирургических операций, является безопасной, приводит к сокращению сроков лечения антибактериальными препаратами, снижению частоты смены схем АБТ, улучшению оксигенации, более быстрой реверсии лабораторных маркеров воспаления. Полученные данные могут служить предпосылкой применения iNO для лечения НП у кардиохирургических больных.

**Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, оксид азота, сроки антибактериальной терапии, сердечно-сосудистая хирургия, индекс оксигенации.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания № 122123000017-3 «Органопротекция оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическое обеспечение (аппаратные комплексы синтеза и устройства доставки), механизмы реализации защитного эффекта и влияние на клинические исходы».

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования (№ 240) одобрен Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 15 февраля 2023 г. Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

© Калашникова Т.П. и соавт., 2025

Для цитирования: Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Арсеньева Ю.А., Тё М.А., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Авдеев С.Н., Козлов Б.Н., Бощенко А.А. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 61–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74

## High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures

Tatiana P. Kalashnikova<sup>1</sup> ✉, Nikolay O. Kamenshchikov<sup>1</sup>, Yuri K. Podoksenov<sup>1</sup>, Yulia A. Arseneva<sup>1</sup>, Mark A. Tyo<sup>1</sup>, Elena A. Churilina<sup>1</sup>, Yulia S. Svirko<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Boris N. Kozlov<sup>1</sup>, Alla A. Boshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012, Russia

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

### Abstract

Nosocomial pneumonia is the most common infectious complication following cardiac surgical procedures. **The aim** was to assess the efficacy and safety of repeated inhalation sessions of 200 ppm nitric oxide for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. **Methods.** The pilot single-center prospective randomized study included spontaneously breathing patients with cardiovascular diseases, operated on under artificial circulation, with a complicated postoperative period in the form of nosocomial pneumonia. These patients ( $n = 40$ ) underwent surgical procedures under cardiopulmonary bypass and developed nosocomial pneumonia in the postoperative period. The control group ( $n = 20$ ) received standard antibacterial therapy, the experimental group ( $n = 20$ ) received additional inhalation of 200 ppm nitric oxide (iNO) for 30 minutes 3 times a day before the completion of antibacterial therapy, but no more than 7 days later. We assessed the duration of antibacterial therapy, the changes in temperature, blood pressure, respiratory rate and heart rate, the oxygenation index  $SpO_2/FiO_2$  and  $PO_2/FiO_2$ , the level of leukocytes, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, ferritin, and the quality of life questionnaire EQ-5D-5L score. The frequency of changes in antibacterial therapy regimens due to their ineffectiveness and the duration of hospitalization were compared. **Results.** iNO therapy was well tolerated, did not have a significant effect on systemic hemodynamics, and was not accompanied by a clinically significant increase in the level of methemoglobin and  $NO_2$ . Its duration was  $6.2 \pm 0.8$  days. In the iNO treatment group, there was a shorter time of antibacterial therapy ( $p < 0.001$ ), a shorter duration of fever ( $p = 0,008$ ), and a shorter frequency of changing antibacterial treatment regimens due to their ineffectiveness ( $p < 0,001$ ). Under the influence of iNO, higher rates of oxygenation indices  $SpO_2/FiO_2$  were noted on Day 3 ( $p = 0,034$ ) and on the day of completion of antibacterial therapy ( $p = 0,009$ ); higher  $PO_2/FiO_2$  were observed on Day 3 ( $p = 0,002$ ), Day 5 ( $p < 0,001$ ) of the therapy and the day of the completion of antibacterial therapy ( $p = 0,004$ ). In the iNO treatment group, a decrease in the level of leukocytes, procalcitonin, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio was detected on Day 3 of the treatment, as well as lower neutrophil levels in the blood on the day of the completion of antibacterial therapy in comparison with the control group. **Conclusion.** iNO at a dose of 200 ppm 3 times a day in patients with nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures is safe, leads to a reduction in the duration of antibacterial therapy, a decrease in the frequency of changes in antibacterial therapy regimens, the improvement of oxygenation, and faster changes in the laboratory markers of inflammation. The data obtained serve as a prerequisite for the use of iNO for the treatment of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients.

**Key words:** nosocomial pneumonia, nitric oxide, duration of antibacterial therapy, cardiovascular surgery, oxygenation index.

**Conflict of interests.** All authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of state assignment no. 122123000017-3 “Organ protection with nitric oxide in cardiovascular surgery: Technological support (synthesis and delivery devices), mechanisms of the protective effect, and the impact on clinical outcomes”.

**Ethical review.** The study protocol (No.240) was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Federal State Budgetary Scientific Institution ‘Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences’ on February 15, 2023. All patients included in the study gave written informed consent to participate.

© Kalashnikova T.P. et al., 2025

For citation: Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Arseneva Yu.A., Tyo M.A., Churilina E.A., Svirko Yu.S., Avdeev S.N., Kozlov B.N., Boshchenko A.A. High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 61–74 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74

Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частым инфекционным осложнением послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов [1–4]. Ее частота может составлять до 22 % при коронарном шунтировании (КШ) и клапанной хирургии и достигать до 36,9 % при вмешательствах по поводу расслоения аорты [5–9].

Высокая распространенность НП у кардиохирургических пациентов обусловлена воздействием целого ряда повреждающих факторов: искусственное кровообращение (ИК), сопровождающееся разрушением форменных элементов крови, гипоперфузия легких, а затем их реперфузионное повреждение, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), гипотермия, массивная трансфузионная терапия, нарушение каркасной целостности и нормальной экскурсии грудной клетки, затруднение кашлевого рефлекса вследствие болевого синдрома. Кардиохирургические пациенты характеризуются высокой коморбидностью: пожилой возраст, большая распространенность курения, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний.

В этиологической структуре НП, в т. ч. в кардиохирургии, ведущая роль принадлежит грамотрица-

тельным микроорганизмам, характеризующимся высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП) [10–15]. Повышение эффективности лечения НП остается актуальной проблемой. С этой точки зрения перспективным представляется добавление к стандартной антибактериальной терапии (АБТ) ингаляций оксида азота (iNO) в высоких концентрациях.

В последние годы появился опыт успешного применения iNO при терапии вирусных пневмоний, в частности, вызванных вирусом SARS-CoV-2 [16–23], острым бронхоолите [24]. Исследования, посвященные iNO при бактериальных инфекциях дыхательных путей, в современной литературе единичны. Так, описан положительный эффект применения iNO на крысиной модели синегнойной пневмонии [25]. Антибактериальная активность iNO в дозе  $\geq 160$  ppm продемонстрирована только в отдельных клинических работах и исследованиях *in vitro* [26–32]. Они посвящены в основном лечению пациентов с муковисцидозом [28–32].

Применение iNO в терапии НП после операций в условиях ИК может быть дополнительно патогенетически обосновано дефицитом эндогенного ок-

сида азота (NO), возникающим вследствие особых условий оперативного вмешательства. Доказано, что эритроциты, проходя через контур экстракорпоральной циркуляции, подвергаются разрушению, что сопровождается генерацией свободного гемоглобина в кровотоке, который улавливает NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, истощая уровни эндогенного NO плазмы. Это приводит к сужению сосудов и снижению перфузии органов, в т. ч. легких [33].

При выборе схемы iNO-терапии необходимо определить концентрацию, продолжительность каждой ингаляции и их кратность. Доказано отсутствие токсического действия NO в дозе 400 ppm на культуру фибробластов кожи человека [34] и в дозе 200 ppm — на лимфоциты [35], кератиноциты и эндотелиальные клетки [36]. По данным большинства исследований показаны эффективность и безопасность периодической многократной iNO-терапии высокими (160–200 ppm) дозами при средней продолжительности каждой ингаляции 30 мин 3–5 раз в сутки [16–24, 28–32], в т. ч. у беременных [23] и новорожденных [24].

Целью данного пилотного исследования явилась оценка эффективности и безопасности многократной прерывистой высокодозной iNO-терапии при лечении НП у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК.

## Материалы и методы

Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены спонтанно дышащие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оперированные в условиях ИК, у которых послеоперационный период был осложнен НП.

Всего проанализированы данные 144 пациентов с НП. Критериям исключения соответствовали 102 пациента, 2 отказались от участия в исследовании.

### Критерии включения:

- кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК в настоящую госпитализацию;
- возраст старше 18 лет;
- диагноз НП в послеоперационном периоде;
- самостоятельное дыхание;
- отрицательный результат экспресс-теста для выявления антигена коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа в день установления диагноза пневмония.

### Критерии исключения:

- оперативное вмешательство по поводу инфекционного эндокардита;
- диагностированный инфекционный процесс другой локализации на момент скрининга;
- продолжающаяся ИВЛ;
- наличие трахеостомы;
- участие пациента в другом клиническом исследовании на момент скрининга или в течение предшествующих 3 мес.;
- сопутствующее заболевание легких с потребностью в респираторной поддержке до оперативного вмешательства;

- наличие в анамнезе злокачественных новообразований или других необратимых заболеваний / состояний с 6-месячной смертностью > 50 %;
- наличие инфекции вирусом иммунодефицита человека.

Таким образом, критериям включения / исключения соответствовали 40 пациентов, которые были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 2 группы:

- 1-я ( $n = 20$ ) — пациенты, получавшие ингаляции оксида азота (iNO) 200 ppm по 30 мин 3 раза в день NO;
- 2-я ( $n = 20$ ) — группа контроля.

Скрининг и рандомизация проводились последовательно друг за другом в день установления диагноза НП.

Диагноз НП устанавливался в соответствии с национальными рекомендациями [10] и подтверждался результатами компьютерной томографии.

Первичной конечной точкой являлась разница между группами в сроках АБТ, вторичными конечными точками — разница между сравниваемыми группами по следующим параметрам:

- динамика температуры, артериального давления (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), соотношения показателей насыщения кислородом периферических капилляров по данным пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) и инспираторной фракции кислорода ( $FiO_2$ ) (индекс сатурации —  $SpO_2 / FiO_2$ ), а также соотношения показателей парциального давления кислорода в артериальной крови ( $PO_2$ ) и  $FiO_2$  (индекс оксигенации —  $PO_2 / FiO_2$ );
- длительная лихорадка ( $> 37,0$  °C);
- динамика уровня лейкоцитов крови, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, пресепсина, ферритина;
- динамика оценки по опроснику качества жизни EQ-5D-5L (баллы);
- частота смены схем АБТ из-за неэффективности;
- продолжительность госпитализации.

Рассчитывались показатели  $SpO_2 / FiO_2$  и  $PO_2 / FiO_2$  (мм рт. ст.).

Учитывая сроки развития НП, данные локальной микробиологической резистентности к АБП и национальных рекомендаций [10, 14, 37], эмпирическая АБТ у пациентов обеих групп включала в себя карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, дорипенем, меропенем или биапенем) или ингибитор-защищенный цефалоспорин с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, цефепим / сульбактам). Пациенты основной группы дополнительно к стандартной АБТ получали iNO с помощью аппарата «Тианокс-КС» в концентрации 200 ppm по 30 мин 3 раза в сутки под непрерывным мониторингом уровня метгемоглобина с помощью фракционной пульсоксиметрии. Общий курс iNO-терапии длился до отмены АБП, но не более 7 дней.

Клинические, лабораторные и инструментальные параметры эффективности фиксировались на 3-й и 5-е сутки после начала терапии, а также в день отмены АБТ.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании количественных показателей использовалось среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиана ( $Me$ ) и межквартильный интервал ( $IQR$ ) при распределении, отличном от нормального. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в 2 независимых группах использовался критерий Стьюдента для независимых групп при нормальном распределении показателя или критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для сравнения номинальных показателей в 2 независимых группах использовался точный критерий Фишера. При сравнении связанных совокупностей (анализ «до-после») для количественных переменных в случае нормального распределения применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями, при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Фридмана. Результаты

статистического анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Графическая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Основные дооперационные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Пациенты сравниваемых групп не различались по типу выполненных оперативных вмешательств и основным периоперационным характеристикам (табл. 2). НП диагностирована у всех пациентов спустя 4 дня после операции.

iNO-терапия хорошо переносилась пациентами основной группы. Не было отмечено ни одного случая отказа от терапии или развития неблагоприятных побочных реакций. Уровень метгемоглобина ни у одного из пациентов NO-группы не превышал 2 %, а  $NO_2$  – порог 3 ppm [38].

В основной группе продолжительность АБТ была статистически значимо меньше (табл. 3, рис. 1),

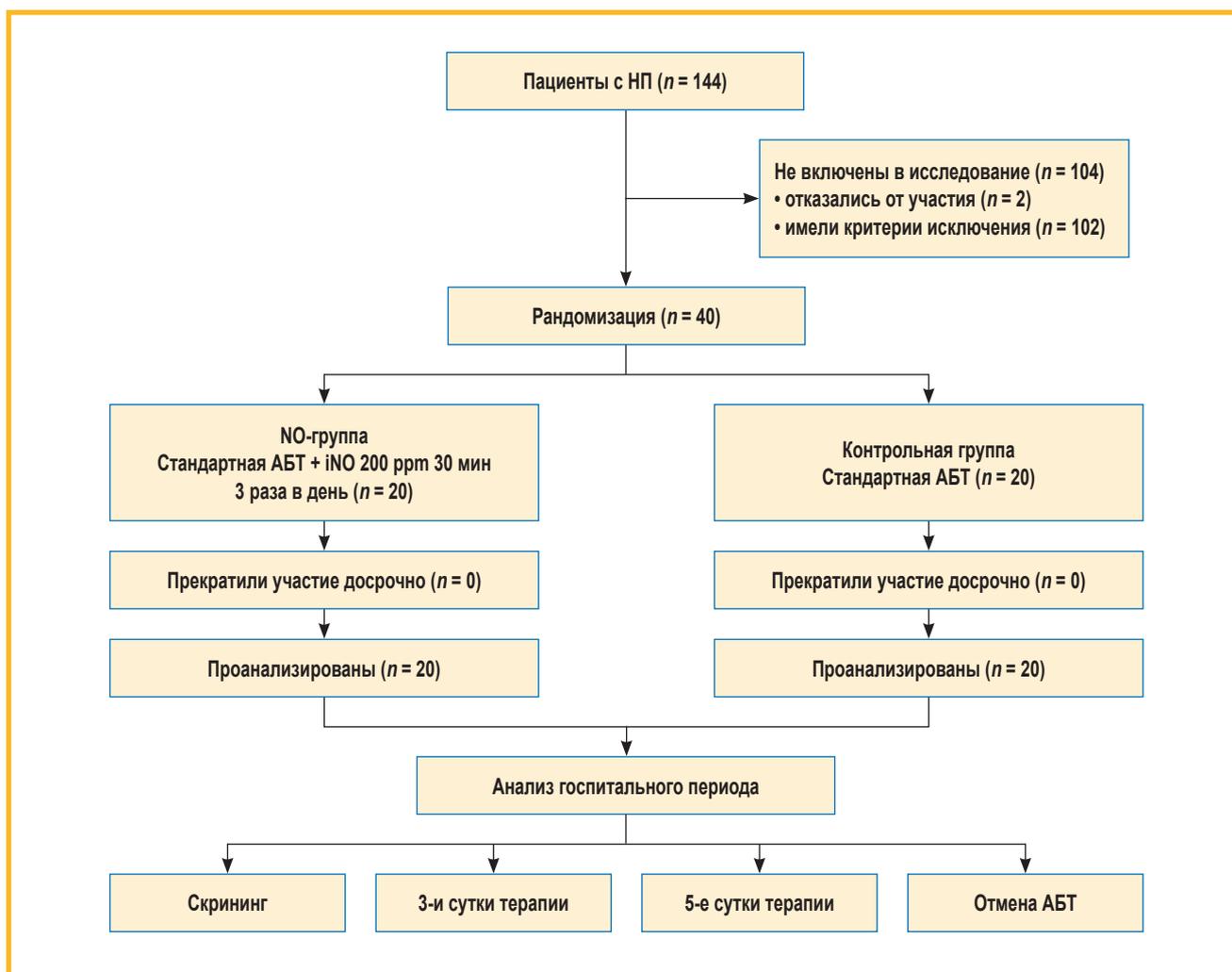


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования

Примечание: НП – нозокомиальная пневмония; АБТ – антибактериальная терапия; iNO – ингаляции оксида азота.

Figure 1. Study flow chart

Таблица 1  
Дооперационные клинико-демографические характеристики пациентов  
Table 1  
Preoperative clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	NO-группа (n = 20)	p
Возраст, полных лет (Me (IQR))	66 (62–69)	62,5 (54–69)	0,251
Мужской пол, n (%)	18 (81,8)	13 (72,2)	0,705
Рост, см (M ± SD)	170,1 ± 7,58	171,9 ± 10,7	0,525
Масса тела, кг (M ± SD)	82,8 ± 18,1	88,8 ± 15,5	0,266
ИМТ, кг / м <sup>2</sup> (M ± SD)	28,1 ± 4,81	29,8 ± 3,71	0,207
Курение, n (%)	16 (80)	11 (55)	0,176
Индекс курения, пачко-лет (Me (IQR))	35 (19,75–47,5)	25 (20–27)	0,487
ХОБЛ, n (%)	6 (30)	4 (20)	0,716
АГ, n (%)	17 (85)	16 (80)	1,0
НТГ, n (%)	1 (5)	0 (0)	1,0
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (30)	5 (25)	1,0
ПИКС, n (%)	10 (50)	7 (35)	0,523
ФП, n (%)	4 (20)	9 (45)	0,176
ФВ ЛЖ, % (M ± SD)	59,6 ± 6,25	55,8 ± 12,9	0,276
Индекс коморбидности Чарлсона (M ± SD)	4,18 ± 1,62	3,56 ± 1,34	0,197
СКФ (мл / мин / 1,73 м <sup>2</sup> ) (Me (IQR))	85,5 (76–90)	76,0 (59–93)	0,798
EuroSCORE II, % (Me (IQR))	1,33 (0,79–1,96)	1,49 (1,08–3,08)	0,274
Продолжительность госпитализации, койко-дни (Me (IQR))	6,5 (3,0–8,0)	7 (4,0–8,0)	0,717
Гемоглобин, г / л (M ± SD)	136,5 ± 11,4	140,6 ± 14,1	0,319
Гематокрит, % (M ± SD)	41,4 ± 3,52	42,1 ± 3,65	0,551
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> / л (M ± SD)	4,75 ± 0,42	4,84 ± 0,37	0,472
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> / л (Me (IQR))	6,96 (5,89–9,97)	6,12 (5,40–7,95)	0,202

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; EuroSCORE II – шкала оценки периоперационного риска смерти при операции на сердце.

Таблица 2  
Периоперационные данные и характеристики пациентов  
Table 2  
Perioperative data and patient characteristics

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	NO-группа (n = 20)	p
Тип оперативного вмешательства, n (%):			
• изолированное КШ	13 (65)	9 (45)	0,583
• коррекция клапанной патологии	3 (15)	6 (30)	
• КШ + коррекция клапанной патологии	1 (5)	3 (15)	
• FET	2 (10)	1 (5)	
• Hemiarcb + ПАК	1 (5)	1 (5)	
Количество шунтов у больных с КШ (Me (IQR))	2 (2–3)	3 (2,5–3)	0,329
Длительность ИК, мин (Me (IQR))	89,5 (74–120)	112,5 (87–143)	0,140
Время пережатия аорты, мин (Me (IQR))	60,5 (42–84)	83,5 (55–101)	0,140
Продолжительность оперативного вмешательства, мин (M ± SD)	240,0 ± 49,8	271,8 ± 56,0	0,069
Общая продолжительность ИВЛ, мин (Me (IQR))	740 (660–900)	769,5 (660–970)	0,619
Объем кровопотери, мл (Me (IQR))	1 000 (1 000–1 000)	1 000 (800–1 000)	0,443
Hb после операции, г / л (M ± SD)	101,1 ± 12,1	106,9 ± 19,1	0,264
Ht после операции, % (M ± SD)	28,8 ± 3,45	30,8 ± 5,00	0,146

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 66

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 65

Эритроциты после операции, $10^{12}/л$ ( $M \pm SD$ )	3,47 $\pm$ 0,42	3,71 $\pm$ 0,57	0,135
Лейкоциты после операции, $10^9/л$ ( $Me$ (IQR))	11,0 (10,1–13,2)	12,3 (10,1–15,3)	0,989
Переливание компонентов крови в периоперационном периоде, $n$ (%)	5 (25)	3 (15)	0,695
Трансфузия эритроцитарной взвеси, $n$ (%)	2 (10)	2 (10)	1,0
Кумулятивный объем эритроцитарной взвеси, мл ( $Me$ (IQR))	454,5 (323–586)	614 (593–636)	0,333
Трансфузия свежзамороженной плазмы, $n$ (%)	3 (15)	2 (10)	1,0
Кумулятивный объем свежзамороженной плазмы, мл ( $Me$ (IQR))	610 (595–740)	570 (510–630)	0,8
Трансфузия тромбоцитарного концентрата, $n$ (%)	2 (10)	0 (0)	0,487
День развития НП	4 (4–7)	4,5 (3–7)	0,510

Примечание:  $Me$  – медиана; IQR (*InterQuartile Range*) – межквартильный интервал; КШ – коронарное шунтирование; FET (*Frozen Elephant Trunk*) – протезирование всей дуги аорты с имплантацией стент-графта в нисходящую аорту; *Hemiarch* – протезирование дуги аорты по методике «полудуги»; ПАК – протезирование аортального клапана; ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; Hb – гемоглобин крови; Ht – гематокрит крови; НП – нозокомиальная пневмония.

в среднем на 3 дня, однако это существенно не повлияло на общую продолжительность госпитализации (см. табл. 3).

У пациентов контрольной группы лихорадка сохранялась значительно более продолжительное время, у 7 из них потребовалась смена стартовой АБТ из-за неэффективности (см. табл. 3).

Влияния iNO-терапии на параметры системной гемодинамики (АД и ЧСС) не отмечено (табл. 4). Температура тела снижалась у пациентов обеих сравниваемых групп на всех этапах исследования без значимых межгрупповых различий (см. табл. 4), однако длительность лихорадки  $> 37^\circ\text{C}$  сохранялась дольше у пациентов контрольной группы (см. табл. 3). Повышение показателя  $SpO_2 / FiO_2$  у пациентов контрольной группы зафиксировано только на 5-е сутки терапии и к моменту отмены АБП, у лиц, получавших iNO-терапию, улучшение данных параметров отмечено раньше и наблюдалось непрерывно на всех этапах исследования. Через 72 ч терапии и к моменту отмены АБП у пациентов основной группы отмечены более высокие показатели  $SpO_2 / FiO_2$  и  $PO_2 / FiO_2$  на всех оцениваемых этапах лечения (см. табл. 4). Количество баллов по опроснику качества жизни EQ-5D-5L увеличивалось у пациентов обеих групп на всех этапах исследования без значимых межгрупповых различий.

При анализе лабораторных маркеров воспаления крови в NO-группе отмечены значимое снижение уровня лейкоцитов на 3-и сутки терапии и тенденция

к снижению уровня нейтрофилов ( $p = 0,051$ ) с уменьшением нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на 3 и 5-е сутки терапии (табл. 5). В результате к моменту отмены АБП у пациентов основной группы

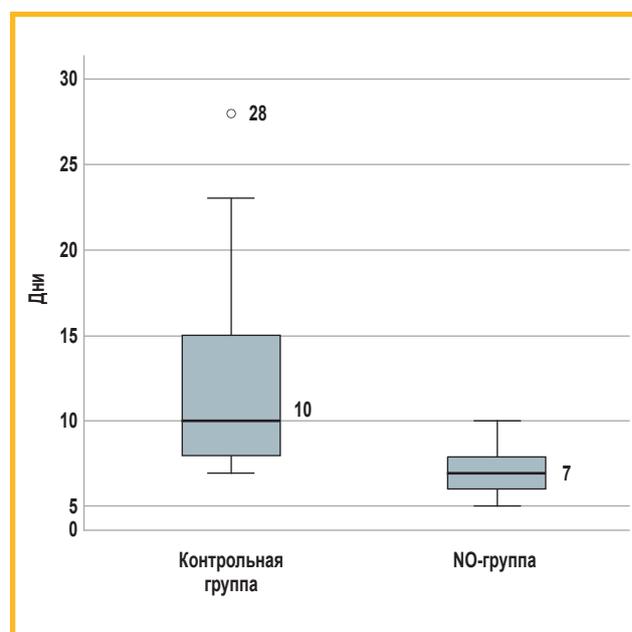


Рис. 2. Длительность антибактериальной терапии в сравниваемых группах

Figure 2. Duration of antibacterial therapy in the compared groups

Таблица 3  
Сроки разрешения пневмонии и продолжительность госпитализации

Table 3  
Time to pneumonia resolution and the duration of hospitalization

Показатель	Контрольная группа ( $n = 20$ )	Основная группа ( $n = 20$ )	$p$
Длительность лихорадки, дни	2 (2–7)	2 (1–2)	0,008
Смена АБТ, $n$ (%)	7 (35)	0	$< 0,001$
Продолжительность АБТ, дни	10 (8–15)	7 (6–8)	$< 0,001$
Дни от окончания АБТ до выписки	2 (1–7)	3,5 (2–7,5)	0,246
Продолжительность госпитализации, дни	30,1 $\pm$ 13,0	27,0 $\pm$ 8,70	0,416

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия.

Таблица 4  
Физикальные данные пациентов на этапах лечения  
Table 4  
Physical condition of the patients at the different treatment stages

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
<b>САД, мм рт. ст. (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	120 (110–130)	110 (110–120)	0,299
• 3-и сутки	117,4 ± 11,8	118,3 ± 9,79	0,792
• 5-е сутки	120 (110–120)	116,5 (110–120)	0,946
• отмена АБТ	110 (110–120)	110 (110–120)	0,240
p (анализ «до-после»)	<b>0,016</b>	0,270	
<b>ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	70 (64–80)	70 (65–70)	0,968
• 3-и сутки	70 (64–80)	70 (70–80)	0,219
• 5-е сутки	70 (66–75)	70 (70–80)	0,600
• отмена АБТ	70 (66–70)	70 (70–80)	0,155
p (анализ «до-после»)	0,572	0,400	
<b>ЧСС в минуту:</b>			
• скрининг (M ± SD)	81,9 ± 13,1	77,2 ± 11,6	0,248
• 3-и сутки (Me (IQR))	75 (70–80)	74,5 (68–82)	0,619
• 5-е сутки (Me (IQR))	74 (68–82)	72 (70–75)	0,638
• отмена АБТ (Me (IQR))	68 (66–74)	71,5 (70–75)	0,140
p (анализ «до-после»)	<b>&lt; 0,001</b>	0,537	
	$p_{1-4} = 0,003$		
	$p_{2-4} = 0,12$		
<b>ЧДД в минуту (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	20 (20–20)	24 (20–28)	<b>0,013</b>
• 3-и сутки	20 (16–20)	20 (18–24)	0,180
• 5-е сутки	18,5 (16–20)	19,5 (16–20)	0,697
• отмена АБТ	17 (16–19)	16 (15–17)	0,079
p (анализ «до-после»)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
	$p_{1-3} = 0,043$	$p_{1-3} = 0,009$	
		$p_{1-4} < 0,0001$	
		$p_{2-4} = 0,004$	
<b>Температура тела, °C (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	38 (37,5–38)	37,7 (37,2–38)	0,240
• 3-и сутки	36,9 (36,5–37,7)	36,6 (36,6–36,6)	0,229
• 5-е сутки	36,6 (36,5–37,0)	36,9 (36,5–36,6)	0,132
• отмена АБТ	36,6 (36,5–36,6)	36,6 (36,5–36,6)	0,476
p (анализ «до-после»)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
	$p_{1-2} = 0,003$	$p_{1-2} = 0,012$	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
<b>SpO<sub>2</sub>, % (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	94,5 (93–96)	94 (93–96)	0,861
• 3-и сутки	95 (94–96)	96 (95–98)	0,072
• 5-е сутки	96 (94–98)	95,5 (95–98)	0,717
• отмена АБТ	96 (95–96)	97 (96–98)	<b>0,006</b>
p (анализ «до-после»)	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
	$p_{1-3} = 0,036$	$p_{1-2} = 0,009$	
	$p_{1-4} = 0,021$	$p_{1-3} = 0,009$	
		$p_{1-4} < 0,0001$	

Начало. Окончание табл. 4 см. на стр. 68

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 67

<b>SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	448 (429–452)	448 (438–457)	0,381
• 3-и сутки	452 (443–457)	457 (448–467)	<b>0,034</b>
• 5-е сутки	452 (443–467)	459,5 (452–467)	0,155
• отмена АБТ	457 (452–462)	462 (457–467)	<b>0,009</b>
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
	<i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,01	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,007	
	<i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,000157	<i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,0001	
	<i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,043	<i>p</i> <sub>1-4</sub> < 0,0001	
<b>PO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	365,9 (280,2–344,4)	373,6 (307,3–414)	0,155
• 3-и сутки	337,2 (285,4–373,2)	399,7 (340,6–432,5)	<b>0,002</b>
• 5-е сутки	345,7 (316–384,7)	413,4 (391–432,5)	<b>&lt; 0,001</b>
• отмена АБТ	371,8 (354,6–408)	416,4 (390,2–433,1)	<b>0,004</b>
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>0,002</b>	<b>0,031</b>	
	<i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,002	<i>p</i> <sub>1-4</sub> = 0,059	
<b>EQ-5D-5L, баллы</b>			
• скрининг (Me (IQR))	62,5 (50–65)	60 (50–70)	0,946
• 3-и сутки (Me (IQR))	67,5 (60–80)	70 (60–75)	1,0
• 5-е сутки (M ± SD)	72,7 ± 11,6	72,8 ± 12,4	0,989
• отмена АБТ (Me (IQR))	80 (75–85)	82,5 (75–90)	0,563
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
	<i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,0001	<i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,0001	
	<i>p</i> <sub>1-4</sub> < 0,0001	<i>p</i> <sub>1-4</sub> < 0,0001	
	<i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,008	<i>p</i> <sub>2-4</sub> < 0,0001	

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; САД – систолическое артериальное давление; АБТ – антибактериальная терапия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub> – насыщение кислородом периферических капилляров; FiO<sub>2</sub> – инспираторная фракция кислорода; PO<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в крови; EQ-5D-5L – опросник качества жизни.

**Таблица 5**  
*Динамика показателей общего анализа крови*  
**Table 5**  
*Complete blood count parameters over time*

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
<b>Нb, г / л (M ± SD):</b>			
• скрининг	99,1 ± 13,1	100,4 ± 15,3	0,757
• 3-и сутки	101,0 ± 11,5	102,5 ± 13,8	0,717
• 5-е сутки	101,2 ± 10,5	105,5 ± 15,9	0,363
• отмена АБТ	106,7 ± 10,0	107,2 ± 15,2	0,893
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>0,109</b>	<b>0,095</b>	
<b>Ht, % (M ± SD):</b>			
• скрининг	29,5 ± 4,68	29,9 ± 3,25	0,757
• 3-и сутки	30,8 ± 4,04	31,1 ± 4,37	0,946
• 5-е сутки	31,1 ± 3,4	31,7 ± 4,8	0,632
• отмена АБТ	32,9 ± 3,3	32,4 ± 4,7	0,717
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>0,063</b>	<b>0,078</b>	
<b>Эритроциты, 10<sup>12</sup> / л:</b>			
• скрининг (Me (IQR))	3,37 (3,09–3,89)	3,61 (3,07–3,73)	0,798
• 3-и сутки (Me (IQR))	3,41 (3,22–3,72)	3,41 (3,32–3,76)	0,657
• 5-е сутки (M ± SD)	3,54 ± 0,40	3,65 ± 0,46	0,467
• отмена АБТ (M ± SD)	3,74 ± 0,44	3,75 ± 0,43	0,944
<b>p (анализ «до-после»)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,041</b>	
	<i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,005	<i>p</i> <sub>2-4</sub> = 0,005	

Начало. Окончание табл. 5 см. на стр. 69

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 68

<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup> / л:</b>			
• скрининг (M ± SD)	10,8 ± 5,0	9,58 ± 2,85	0,281
• 3-и сутки (Me (IQR))	9,24 (6,40–11,1)	8,07 (6,39–9,48)	0,199
• 5-е сутки (M ± SD)	10,1 ± 4,85	8,85 ± 1,83	0,335
• отмена АБТ (Me (IQR))	8,55 (6,99–11,3)	8,59 (6,64–10,1)	0,600
p (анализ «до-после»)	0,439	0,004	
		<b>p<sub>1-2</sub> = 0,003</b>	
<b>Нейтрофилы, 10<sup>9</sup> / л (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	7,74 (4,29–8,22)	6,04 (4,85–9,64)	0,799
• 3-и сутки	5,55 (3,58–7,35)	4,89 (3,35–6,34)	0,381
• 5-е сутки	4,77 (3,80–5,54)	4,02 (3,46–4,89)	0,443
• отмена АБТ	5,49 (4,58–8,12)	4,08 (3,70–5,13)	0,019
p (анализ «до-после»)	0,698	0,051	
<b>Лимфоциты, 10<sup>9</sup> / л:</b>			
• скрининг (M ± SD)	1,71 ± 0,70	1,72 ± 0,51	0,648
• 3-и сутки (Me (IQR))	1,88 (1,42–2,24)	1,58 (1,25–1,99)	0,343
• 5-е сутки (M ± SD)	1,72 ± 0,64	2,05 ± 0,69	0,292
• отмена АБТ (Me (IQR))	2,08 (1,51–2,51)	1,75 (1,57–2,14)	0,517
p (анализ «до-после»)	0,274	0,170	
<b>Тромбоциты, 10<sup>9</sup> / л:</b>			
• скрининг (Me (IQR))	199,5 (129–345)	157,5 (121–243)	0,251
• 3-и сутки (Me (IQR))	301 (211–419)	295,5 (197–349)	0,459
• 5-е сутки, 109 / л (M ± SD)	359,7 ± 127,1	368,0 ± 80,6	0,824
• отмена АБТ (M ± SD)	375,1 ± 154,5	381,6 ± 116,0	0,883
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001</b>	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001</b>	
	<b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001</b>	<b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001</b>	
	<b>p<sub>2-3</sub> = 0,023</b>	<b>p<sub>2-4</sub> = 0,011</b>	
		<b>p<sub>2-3</sub> = 0,047</b>	
<b>Тромбоцитрит, %:</b>			
• скрининг (Me (IQR))	0,22 (0,16–0,39)	0,18 (0,15–0,26)	0,199
• 3-и сутки (Me (IQR))	0,28 (0,22–0,39)	0,28 (0,22–0,34)	0,492
• 5-е сутки (M ± SD)	0,35 ± 0,12	0,36 ± 0,07	0,722
• отмена АБТ (M ± SD)	0,37 ± 0,14	0,38 ± 0,10	0,742
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	<b>p<sub>1-4</sub> = 0,001</b>	<b>p<sub>1-4</sub> &lt; 0,0001</b>	
	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001</b>	<b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,0001</b>	
	<b>p<sub>2-3</sub> = 0,023</b>	<b>p<sub>2-3</sub> = 0,047</b>	
		<b>p<sub>2-4</sub> = 0,011</b>	
<b>СОЭ, мм / ч:</b>			
• скрининг (Me (IQR))	36,5 (25–45)	26 (18–35)	0,302
• 3-и сутки (M ± SD)	44,9 ± 19,2	33,6 ± 13,8	0,121
• 5-е сутки (M ± SD)	46,6 ± 21,7	34,9 ± 16,8	0,167
• отмена АБТ (Me (IQR))	28 (22–39)	34,5 (29–50)	0,173
p (анализ «до-после»)	0,053	0,828	
<b>Нейтрофилы / лимфоциты (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	4,8 (3,3–6,3)	3,5 (3,0–6,1)	0,653
• 3-и сутки	2,8 (2,1–3,6)	2,9 (1,8–4,2)	1,0
• 5-е сутки	2,5 (2,2–4,3)	2,3 (1,7–2,9)	0,267
• отмена АБТ	3,2 (2,5–4,1)	2,7 (2,0–3,2)	0,302
p (анализ «до-после»)	0,392	0,01	
		<b>p<sub>1-2</sub> = 0,043</b>	
		<b>p<sub>1-3</sub> = 0,043</b>	

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; АБТ – антибактериальная терапия; Hb – гемоглобин крови; Ht – гематокрит крови; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 6  
Динамика биохимических параметров крови  
Table 6  
Blood chemistry parameters over time

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
<b>СРБ, мг / л (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	96,4 (56,5–179,1)	111,3 (73–165)	0,861
• 3-и сутки	47,5 (33,7–64,6)	45 (24,8–27,8)	0,904
• 5-е сутки	27,6 (15,7–39)	33,5 (20–49,4)	0,461
• отмена АБТ	15,5 (4–26,2)	27,4 (17,3–49,6)	0,019
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
	$p_{2-4} < 0,0001$	$p_{2-4} = 0,016$	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{2-3} = 0,034$		
<b>Прокальцитонин, нг / мл (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	0,142 (0,064–0,594)	0,307 (0,103–0,624)	0,373
• 3-и сутки	0,113 (0,04–0,405)	0,079 (0,037–0,209)	0,373
• отмена АБТ	0,035 (0,019–0,048)	0,045 (0,032–0,076)	0,242
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,007$	
	$p_{2-3} = 0,029$	$p_{1-3} = 0,001$	
<b>Пресепсин, пг / мл (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	302,5 (145–634)	337 (209–556)	0,755
• 3-и сутки	202,5 (127–534)	216 (150–316)	0,828
• отмена АБТ	174 (123–271)	262 (131–346)	0,679
p (анализ «до-после»)	0,017	0,24	
	$p_{1-3} = 0,014$		
<b>Ферритин, мкг / л (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	312,1 (187,94–654,3)	192,49 (116,165–442,98)	0,113
• 3-и сутки	294,02 (249,52–552,01)	222,01 (134,44–476,52)	0,170
• отмена АБТ	238,15 (144,1–489,3)	155,3 (116,7–465,9)	0,395
p (анализ «до-после»)	0,128	0,049	
		$p_{2-3} = 0,043$	
<b>Креатинин, мкмоль / л (Me (IQR)):</b>			
• скрининг	77 (64–98)	81,5 (76–109)	0,338
• 3-и сутки	84 (66–94)	78 (71–94)	0,749
• 5-е сутки	81 (68,5–92)	85 (78–95)	0,850
• отмена АБТ	86,5 (74–100)	86,5 (74–101)	1,0
p (анализ «до-после»)	0,143	0,158	

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АБТ – антибактериальная терапия; Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал.

отмечен более низкий уровень нейтрофилов. СРБ значимо снижался на 3-и и 5-е сутки лечения у пациентов обеих групп, а в день отмены АБП у пациентов контрольной группы зафиксирован более низкий его уровень. Вероятно, это обусловлено более поздними сроками отмены АБП в контрольной группе. Уровень прокальцитонина снижался в контрольной группе только к моменту окончания АБТ, в NO-группе уже на 3-и сутки (табл. 6). К моменту отмены АБП в контрольной группе отмечено значимое снижение

уровня пресепсина, а в основной – ферритина; значимых межгрупповых различий по данным показателям не выявлено (табл. 6).

## Обсуждение

Применение iNO-терапии не сопряжено с риском побочных лекарственных реакций, присущих АБП, безопасно у пациентов с поливалентной аллергией. По результатам исследования данная лечебная стра-

тегия хорошо переносится кардиохирургическими пациентами в раннем послеоперационном периоде и не влияет на системную гемодинамику. iNO в концентрации 200 ppm не сопровождается повышением уровня метгемоглобина > 2 % и не приводит к повышению NO<sub>2</sub> выше токсичного порога 3 ppm [38].

Согласно результатам исследования, применение iNO дополнительно к стандартной АБТ позволяет сократить сроки лечения пневмонии. Это ассоциировано со снижением частоты смены схем АБТ из-за неэффективности. Вероятно, данный факт обусловлен наличием у NO собственной антибактериальной активности [25–27, 29–32], его способности разрушать биопленки [39, 40], преодолевать механизмы резистентности бактерий [28]. Это особенно актуально при лечении госпитальных пневмоний, у пациентов с факторами риска резистентности к АБП, поскольку механизмы действия NO отличаются от таковых у современных АБП. Применение iNO целесообразно при пневмониях, вызванных микробными ассоциациями, а также на старте терапии до выделения этиологического агента, т. к. антибактериальный эффект NO доказан для целого ряда микроорганизмов. Таким образом, iNO можно рассматривать как этиологическое лечение пневмоний. Косвенно подтвердилась антимикробная активность NO: на 3-и сутки лечения снизились длительность лихорадки, уровни лейкоцитов и прокальцитонина; у пациентов, получавших iNO, к моменту окончания АБТ снизился уровень нейтрофилов в крови.

iNO-терапия является патогенетически обоснованным адьювантным способом лечения пневмоний, поскольку оксид азота обладает селективным вазодилатирующим действием в отношении легочных сосудов, при этом отмечено снижение сосудистого сопротивления в вентилируемых участках легких. По результатам исследования также подтверждено улучшение вентиляционно-перфузионного отношения [33] и увеличение оксигенации.

## Заключение

По данным исследования установлена безопасность iNO-терапии 200 ppm 3 раза в сутки у пациентов с НП, развившимися после кардиохирургических операций в условиях ИК. Продемонстрированы сокращение продолжительности лечения АБП и частоты смены схем АБТ, улучшение системной оксигенации, более быстрая реверсия лабораторных маркеров воспаления. Полученные данные могут служить предпосылкой применения iNO для лечения НП у кардиохирургических больных.

## Литература

1. Strobel R.J., Harrington S.D., Hill C. et al. Evaluating the Impact of pneumonia prevention recommendations after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (3): 903–910. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.053.
2. Ailawadi G., Chang H.L., O’Gara P.T. et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 153 (6): 1384–1391.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055.
3. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара. *Анализ риска здоровью.* 2022; (1): 106–113. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11.
4. Wang D., Lu Y., Sun M. et al. Pneumonia after cardiovascular surgery: incidence, risk factors and interventions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 911878. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911878.
5. Wang D.S., Huang X.F., Wang H.F. et al. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2021; 134 (20): 2447–2456. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001715.
6. Wang D., Huang X., Wang H. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (4): 2351–2362. DOI: 10.21037/jtd-20-3586.
7. Wang D., Chen X., Wu J. et al. Development and validation of nomogram models for postoperative pneumonia in adult patients undergoing elective cardiac surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 750828. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750828.
8. Yao R., Liu X., He Y. et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (5): 2333–2342. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.84.
9. Wang D., Abuduaini X., Huang X. et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022; 17 (1): 22. DOI: 10.1186/s13019-022-01769-y.
10. Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальные пневмонии у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. Доступно на: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/nozopneumonia/?anchor=list\\_item\\_fpu-j5r&ysclid=m53no6jtr8734196665](https://library.mededtech.ru/rest/documents/nozopneumonia/?anchor=list_item_fpu-j5r&ysclid=m53no6jtr8734196665)
11. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим / сульбактам (Максимам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия.* 2020; 65 (11-12): 49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58.
12. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; (1): 62–68. DOI: 10.36488/cmac.2019.1.62-68.
13. Антонович Ж.В. Нозокомиальная пневмония: современные подходы к диагностике и лечению. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2019; 3 (2): 626–635. Доступно на: <https://emcardio.bsmu.by/category7/article105/>
14. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17 (1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83.
15. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; (2): 147–159. DOI: DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159.
16. Kamenshchikov N.O., Safae Fakhri B., Kravchenko I.V. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide.* 2024; 149: 41–48. DOI: 10.1016/j.niox.2024.06.003.

17. Wiegand S.B., Safaee Fakhr B., Carroll R.W. et al. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease. 2019. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (11): e0277. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000277.
18. Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л. и др. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187.
19. Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология.* 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305.
20. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines.* 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
21. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y. et al. A safety study of intermittent versus continuous inhaled NO therapy in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2021; 144 (1): A11986. DOI: 10.1161/circ.144.suppl\_1.11986.
22. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide.* 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
23. Safaee Fakhr B., Wiegand S.B., Pincioli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
24. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
25. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
26. Калашникова Т.П., Арсеньева Ю.А., Каменщиков Н.О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2024; 20 (3): 32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2424.
27. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicines.* 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicines10071525.
28. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020:1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
29. Bogdanovski K., Chau T., Robinson C.J. et al. Antibacterial activity of high-dose nitric oxide against pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease. *Access Microbiol.* 2020; 2 (9): acmi000154. DOI: 10.1099/acmi.0.000154.
30. Yaacoby-Bianu K., Gur M., Toukan Y. et al. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent mycobacterium infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Infect Dis. J.* 2018; 37 (4): 336–338. DOI: 10.1097/INF.0000000000001780.
31. Goldbart A., Gatt D., Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (10): e243979. DOI: 10.1136/bcr-2021-243979.
32. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
33. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е. и др. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Пульмонология.* 2024; 34 (3): 364–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374.
34. Ghaffari A., Neil D.H., Ardakani A. et al. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide.* 2005; 12 (3): 129–140. DOI: 10.1016/j.niox.2005.01.006.
35. Moeen Rezakhanlou A., Miller C., McMullin B. et al. Gaseous nitric oxide exhibits minimal effect on skin fibroblast extracellular matrix gene expression and immune cell viability. *Cell Biol. Int.* 2011; 35 (4): 407–415. DOI: 10.1042/CBI20100420.
36. Ghaffari A., Jalili R., Ghaffari M. et al. Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 (3): 368–377. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00239.x.
37. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., ред. Российские клинические рекомендации: Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. М.: Издательство «Перо»; 2018. Доступно на: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Skat2018/?ysclid=m53vvgwmpv327960818>
38. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B. et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J.* 2017; 63 (1): 7–13. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000425.
39. Cutruzzolà F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of nitric oxide in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (1): 55–65. DOI: 10.1128/JB.00371-15.
40. Barraud N., Kelso M.J., Rice S.A., Kjelleberg S. Nitric oxide: a key mediator of biofilm dispersal with applications in infectious diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (1): 31–42. DOI: 10.2174/138161282066614090511282.

Поступила: 04.07.24  
Принята к печати: 28.11.24

## References

1. Strobel R.J., Harrington S.D., Hill C. et al. Evaluating the Impact of pneumonia prevention recommendations after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (3): 903–910. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.053.
2. Ailawadi G., Chang H.L., O’Gara P.T. et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 153 (6): 1384–1391.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055.
3. Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Lazarkov P.V. [Artificial ventilation as a risk factor causing hospital-acquired pneumonia in patients treated in the intensive care unit of a cardiac surgery hospital]. *Analiz riska zdorov’yu.* 2022; (1): 97–103. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11.eng (in Russian).
4. Wang D., Lu Y., Sun M. et al. Pneumonia after cardiovascular surgery: incidence, risk factors and interventions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 911878. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911878.
5. Wang D.S., Huang X.F., Wang H.F. et al. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2021; 134 (20): 2447–2456. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001715.
6. Wang D., Huang X., Wang H. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (4): 2351–2362. DOI: 10.21037/jtd-20-3586.
7. Wang D., Chen X., Wu J. et al. Development and validation of nomogram models for postoperative pneumonia in adult patients undergoing elective cardiac surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 750828. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750828.
8. Yao R., Liu X., He Y. et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (5): 2333–2342. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.84.
9. Wang D., Abuduaini X., Huang X. et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022; 17 (1): 22. DOI: 10.1186/s13019-022-01769-y.
10. Gel’fand B.R. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian clinical guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. Available at: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/nosopneumonia/?anchor=list\\_item\\_fpuj5r&ysclid=m53no6jtr8734196665](https://library.mededtech.ru/rest/documents/nosopneumonia/?anchor=list_item_fpuj5r&ysclid=m53no6jtr8734196665) (in Russian).
11. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. et al. [An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the Cefepime/Sulbactam antibiotic (Maxictam®-AF) in patients with intra-ab-

- dominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia (Study MAXI-2019)]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020; 65 (11-12): 49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58 (in Russian).
12. Pervukhin S.A., Statsenko I.A., Ivanova E.Yu. et al. [Antibiotic resistance of gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia in patients of the intensive care unit]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; (1): 62–68. DOI: 10.36488/cmacc.2019.1.62-68 (in Russian).
  13. Antonovich Zh.V. [Nosocomial pneumonia: current approaches to diagnosis and treatment]. *Neoitlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*. 2019; 3 (2): 626–635. Available at: <https://emcardio.bsmu.by/category7/article105/> (in Russian).
  14. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnych A.V. et al. [Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83 (in Russian).
  15. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Ivanchik N.V. et al. [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016"]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; (2): 147–159/ DOI: 10.36488/cmacc.2019.2.147-159 (in Russian).
  16. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2024; 149: 41–48. DOI: 10.1016/j.niox.2024.06.003.
  17. Wiegand S.B., Safaee Fakhr B., Carroll R.W. et al. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease. 2019. *Crit. Care Explor*. 2020; 2 (11): e0277. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000277.
  18. Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Diakova M.L. et al. [Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: a clinical case]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 (in Russian).
  19. Nguyen H.C., Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Chuchalin A.G. [Use of inhaled nitric oxide in COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305 (in Russian).
  20. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicines10020369.
  21. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y. et al. A safety study of intermittent versus continuous inhaled NO therapy in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2021; 144 (1): A11986. DOI: 10.1161/circ.144.suppl\_1.11986.
  22. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide*. 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
  23. Safaee Fakhr B., Wiegand S.B., Pincioli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
  24. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
  25. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
  26. Kalashnikova T.P., Arsenyeva I.A., Kamenshchikov N.O. et al. [Antibacterial effect of nitric oxide on the causative agents of hospital-acquired pneumonia (experimental study)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2024; 20 (3): 32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2424 (in Russian).
  27. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicines10071525.
  28. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020:1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
  29. Bogdanovski K., Chau T., Robinson C.J. et al. Antibacterial activity of high-dose nitric oxide against pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease. *Access Microbiol.* 2020; 2 (9): acmi000154. DOI: 10.1099/acmi.0.000154.
  30. Yaacoby-Bianu K., Gur M., Toukan Y. et al. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent mycobacterium infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37 (4): 336–338. DOI: 10.1097/INF.0000000000001780.
  31. Goldbart A., Gatt D., Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (10): e243979. DOI: 10.1136/bcr-2021-243979.
  32. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
  33. Pichugin V.V., Domnin S.E., Bautin A.E. et al. [The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 364–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374 (in Russian).
  34. Ghaffari A., Neil D.H., Ardakani A. et al. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide*. 2005; 12 (3): 129–140. DOI: 10.1016/j.niox.2005.01.006.
  35. Moeen Rezakhanlou A., Miller C., McMullin B. et al. Gaseous nitric oxide exhibits minimal effect on skin fibroblast extracellular matrix gene expression and immune cell viability. *Cell Biol. Int.* 2011; 35 (4): 407–415. DOI: 10.1042/CBI20100420.
  36. Ghaffari A., Jalili R., Ghaffari M. et al. Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 (3): 368–377. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00239.x.
  37. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., eds. [Russian guidelines: SKAT (Antimicrobial Therapy Control Strategy) program for inpatient medical care]. Moscow: Izdatel'stvo "Pero"; 2018. Available at: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Skat2018/?ysclid=m53vvgwmp327960818> (in Russian).
  38. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B. et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J.* 2017; 63 (1): 7–13. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000425.
  39. Cutruzzola F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of nitric oxide in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (1): 55–65. DOI: 10.1128/JB.00371-15.
  40. Barraud N., Kelso M.J., Rice S.A., Kjelleberg S. Nitric oxide: a key mediator of biofilm dispersal with applications in infectious diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (1): 31–42. DOI: 10.2174/138161282066614090511282.

Received: July 04, 2024

Accepted for publication: November 28, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

Калашникова Татьяна Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-клинический фармаколог Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Рос-

сийской академии наук»; тел.: (913) 814-16-64; e-mail: Kalashnikova-t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>)

Tatiana P. Kalashnikova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Clinical Pharmacologist, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian

Academy of Sciences”; tel.: (913) 814-16-64; e-mail: Kalashnikova-t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>)

**Каменщиков Николай Олегович** — к. м. н., заведующий лабораторией медицины критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

**Nikolay O. Kamenshchikov**, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

**Подоксенев Юрий Кириллович** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

**Yuri K. Podoksenov**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

**Арсеньева Юлия Анатольевна** — младший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 871-67-48; e-mail: arseneva@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-4296>)

**Yulia A. Arsenyeva**, Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiologist, Cardiac Surgery Department No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 871-67-48; e-mail: arseneva@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-4296>)

**Тё Марк Артурович** — младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (996) 937-66-90; e-mail: tma@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

**Mark A. Tyo**, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (996) 937-66-90; e-mail: tma@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

**Чурилина Елена Александровна** — младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)

**Elena A. Churilina**, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)

**Свирко Юлия Станиславовна** — д. м. н., врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 824-63-67; e-mail: julia@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-3564>)

**Yulia S. Svirko**, Doctor of Medicine, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Anesthesiology And Resuscitation Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (913) 824-63-67; e-mail: julia@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-3564>)

**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.: (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, 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.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Козлов Борис Николаевич** — д. м. н., профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 55-54-20; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

**Boris N. Kozlov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (3822)-55-54-20; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

**Бошенко Алла Александровна** — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 55-34-45; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>)

**Alla A. Boshchenko**, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”; tel.: (3822)-55-34-45; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>)

## Участие авторов

**Калашникова Т.П.** — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

**Каменщиков Н.О.** — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста

**Подоксенев Ю.К.** — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

**Арсеньева Ю.А.** — сбор и обработка материала

**Тё М.А.** — сбор и обработка материала

**Чурилина Е.А.** — сбор и обработка материала

**Свирко Ю.С.** — сбор и обработка материала

**Авдеев С.Н.** — разработка концепции и дизайна исследования

**Козлов Б.Н.** — разработка концепции и дизайна исследования

**Бошенко А.А.** — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

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

## Authors Contribution

**Kalashnikova T.P.** — development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical processing, writing the text

**Kamenshchikov N.O.** — development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, text editing

**Podoksenov Yu.K.** — development of the concept and design of the study, text editing

**Arsenyeva Yu.A.** — collection and processing of the material

**Tyo M.A.** — collection and processing of the material

**Churilina E.A.** — collection and processing of the material

**Svirko Yu.S.** — collection and processing of the material

**Avdeev S.N.** — development of the concept and design of the study

**Kozlov B.N.** — development of the concept and design of the study

**Boshchenko A.A.** — development of the concept and design of the study, text editing

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

# Параметры импульсной осциллометрии и диффузионная способность легких у больных туберкулезом легких: есть ли взаимосвязь?

Л.Д.Кирюхина<sup>1,2</sup> ✉, Е.В.Кокорина<sup>2</sup>, П.К.Яблонский<sup>2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

## Резюме

Оценка легочного газообмена чрезвычайно важна у пациентов с заболеваниями органов дыхания, однако исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) недоступно у ряда пациентов вследствие их физического состояния или когнитивных ограничений. При использовании импульсной осциллометрической системы (ИОС) участие пациента минимально, метод позволяет быстро и просто для пациента получить воспроизводимые измерения. **Целью** исследования являлось определение взаимосвязи изменений параметров импульсной осциллометрии и ДСЛ у больных туберкулезом легких (ТЛ). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование у взрослых пациентов с верифицированным диагнозом ТЛ, у которых выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, исследование ДСЛ по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ), импульсная осциллометрия. В исследование не включались пациенты со стажем курения > 10 пачко-лет, неспецифическими заболеваниями органов дыхания, операциями на органах грудной клетки и внелегочными причинами ограничения подвижности грудной клетки. Использовались тест Крускала–Уоллиса, критерий  $\chi^2$ , ранговая корреляция Спирмена, ROC-анализ. **Результаты.** Выявлена умеренная взаимосвязь между  $DL_{CO}$  и показателями ИОС: с частотной зависимостью резистанса ( $Rrs5-20$ ), резонансной частотой ( $Fres$ ), отклонением реактивного сопротивления на частоте 5 Гц от должной ( $\Delta Xrs5$ ) и реактивным сопротивлением на частоте 5 Гц ( $Xrs5$ ) (–0,32; –0,33; –0,34 и 0,32 соответственно;  $p < 0,05$ ). Показана заметная взаимосвязь площади реактанса ( $AX$ ) с  $DL_{CO}$  и альвеолярным объемом ( $VA$ ) (–0,51; –0,57 соответственно;  $p < 0,05$ ) и умеренная взаимосвязь с индексом неравномерности вентиляции – плохо сообщающейся фракцией легких (*Poorly Communication Fraction* – PCF) 0,31 ( $p < 0,05$ ). По результатам ROC-анализа показано, что при снижении  $DL_{CO} < 75\%$  пороговое значение  $AX = 0,30$  кПа / л ( $AUC = 0,746$ ), а при снижении  $DL_{CO} < 50\%$  пороговое значение  $AX = 0,41$  кПа / л ( $AUC = 0,840$ ). **Заключение.** Установлено, что ДСЛ у больных ТЛ коррелирует с изменением общего дыхательного сопротивления и его компонентов.

**Ключевые слова:** импульсная осциллометрия, диффузионная способность легких, легочные функциональные тесты, легочный газообмен, туберкулез легких.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. От каждого пациента получено письменное информированное согласие.

© Кирюхина Л.Д. и соавт., 2025

Для цитирования: Кирюхина Л.Д., Кокорина Е.В., Яблонский П.К. Параметры импульсной осциллометрии и диффузионная способность легких у больных туберкулезом легких: есть ли взаимосвязь? *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 75–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4593

# Impulse oscillometry parameters and diffusing capacity of the lung in patients with pulmonary tuberculosis: is there an inter-relationship?

Larisa D. Kiryukhina<sup>1,2</sup> ✉, Elena V. Kokorina<sup>2</sup>, Petr K. Yablonskiy<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthiopulmonology Research Institute: Ligovsky pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation: Universitetskaya Naberezhnaya 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

Assessment of pulmonary gas exchange is essential in patients with respiratory diseases. However, the diffusing capacity of the lung cannot be assessed in some patients due to their physical condition or cognitive limitations. Impulse oscillometry requires minimum patient cooperation, is

easy for patients, and allows for quick, reproducible measurements. **The aim** of the study was to determine the relationship between impulse oscillometry parameters and diffusing capacity of the lung in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods.** This was a retrospective observational study in adult patients with a confirmed diagnosis of pulmonary tuberculosis. We evaluated their spirometry, body plethysmography, Carbon Monoxide Diffusing Capacity ( $DL_{CO}$ ), and impulse oscillometry measurements. The study did not include patients with smoking experience of more than 10 pack-years, nonspecific respiratory diseases, chest surgery, and extrapulmonary causes of chest mobility restriction. The Kruskal – Wallis criterion, the  $\chi^2$  criterion, Spearman rank correlation, and ROC analysis were used. **Results.** A moderate relationship was revealed between  $DL_{CO}$  and IOS parameters: with frequency dependence of resistance ( $Rrs_{5-20}$ ), resonant frequency ( $Fres$ ), deviation of reactance at 5 Hz from the predicted value ( $\Delta Xrs_5$ ), and reactance at 5 Hz ( $Xrs_5$ ) ( $-0.32$ ;  $-0.33$ ;  $-0.34$ ;  $0.32$ , respectively,  $p < 0.05$ ). The reactance area (AX) showed a considerable relationship with  $DL_{CO}$  and alveolar volume (VA) ( $-0.51$ ;  $-0.57$ , respectively,  $p < 0.05$ ) and a moderate relationship with the poorly *Poorly Communication Fraction* (PCF) 0,31 ( $p < 0,05$ ). The ROC analysis showed that if  $DL_{CO}$  was less than 75%, the cut-off level of AX was 0.30 kPa/l (AUC = 0,746), and if  $DL_{CO}$  was less than 50%, the cut-off level of AX was 0.41 kPa/l (AUC = 0,840). **Conclusion.** The diffusing capacity of the lung in patients with pulmonary tuberculosis correlates with the changes in total respiratory resistance and its components.

**Key words:** impulse oscillometry, diffusing capacity of the lung, pulmonary function test, pulmonary gas exchange, pulmonary tuberculosis.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

**Ethical review.** The study was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute. Each participant gave written informed consent to participate in the study.

© Kiryukhina L.D. et al., 2025

For citation: Kiryukhina L.D., Kokorina E.V., Yablonskiy P.K. Impulse oscillometry parameters and diffusing capacity of the lung in patients with pulmonary tuberculosis: is there an inter-relationship? *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 75–85 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4593

Оценка функциональных возможностей системы дыхания является важным компонентом в процессе принятия решений для пациентов с респираторными заболеваниями, при дифференциальной диагностике одышки, предоперационном обследовании. Это помогает не только поставить конкретный диагноз, но и оценить степень тяжести заболевания для назначения соответствующей фармакотерапии, определить прогноз и оценить реакцию на терапию. В настоящее время спирометрия и исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) являются наиболее часто используемыми в клинической практике методами определения функции легких. Однако техника их выполнения сложна, поскольку от пациента требуются интенсивные выдохи и вдохи, координация с командами оператора, его физическая способность сделать максимальные дыхательные движения, задержать дыхание. Также у детей в возрасте до 5 лет, пожилых «хрупких» пациентов и лиц с физическими и когнитивными ограничениями стандартные методы исследования функции легких неприменимы.

Метод форсированных осцилляций (МФО), или осциллометрия, интересен тем, что от пациента не требуются усилия, т. к. измерения проводятся при обычном дыхании [1, 2]. Специальным устройством генерируются звуковые волны, которые передаются в дыхательную систему во время спокойного дыхания. Идея использования звуковых волн для исследования механических свойств дыхательной системы предложена А.В.Дубоис в 1956 г. Модификация МФО – импульсная осциллометрическая система (ИОС) – разработана Е.Д.Михалсон в 1976 г., а первые приборы для клинического применения ИОС внедрены в практику фирмой *Jaeger* в 1990-х гг. [3]. Как и в случае с МФО, при использовании ИОС применяются импульсы давления, подаваемые в дыхательную систему, что вызывает реакцию потока. В ИОС используется смешанная многочастотная форма сигнала и обеспечиваются улучшенные характеристики соотношения сигнал / шум. Преимущества другого вида генерации

волн заключаются в минимальном участии пациента, быстром, простом и воспроизводимом измерении [4].

По результатам многих исследований установлена сильная взаимосвязь между параметрами ИОС, показателями спирометрии и бодиплетизмографии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [5–11]. В последние годы возрос интерес к аналогичным исследованиям для заболеваний с рестриктивным вариантом вентиляционных нарушений [12–19]. По данным проведенных по всему миру исследований показано, что при использовании ИОС можно получить дополнительную информацию, также метод может служить успешной альтернативой спирометрии в определенных клинических ситуациях.

Анализ корреляции параметров ИОС и ДСЛ проводился в единичных исследованиях. Это связано в первую очередь с тем, что исследование ДСЛ проводится для определения способности легких переносить газ из вдыхаемого воздуха в кровотоки, а с помощью ИОС оцениваются механические свойства дыхательной системы – общее дыхательное сопротивление, т. н. импеданс дыхательной системы ( $Zrs$ ). Его компоненты – резистанс ( $Rrs$ ) и реактанс ( $Xrs$ ) – являются силами, которые необходимо преодолеть, чтобы воздух мог поступать в дыхательную систему и выходить из нее.  $Rrs$  представляет сумму аэродинамического сопротивления дыхательных путей, вязкостного сопротивления тканей легких и грудной клетки, при различных частотах колебаний отражает калибр дыхательных путей на основе информации о давлении в проводящих дыхательных путях от рта до мелких бронхов [1, 20].  $Xrs$  включает в себя силы движущегося столба воздуха, определяемые как инерционность, и упругие свойства преимущественно периферических отделов дыхательной системы [1, 21].

Изменение механических свойств интерстициальной ткани легких, гетерогенность паренхимы легких и сопротивления дыхательных путей меняют характеристики осцилляционной механики на разных частотах осцилляций и, несомненно, по-разному влияют на ле-

гочный газообмен. По результатам корреляционного анализа изменений легочного газообмена и осцилляторной механики показана взаимосвязь параметров ДСЛ и ИОС. Однако характер и сила взаимосвязи при разной бронхолегочной патологии различались. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и эмфиземой легких снижение ДСЛ было связано с изменением реактивного компонента общего дыхательного сопротивления –  $Xrs$  [15, 19]. При обструкции чаще выявлялась взаимосвязь ДСЛ с частотным поведением резистанса  $Rrs$  [14, 17].

Туберкулез легких (ТЛ) разнороден по морфологическим характеристикам специфического поражения и проявляется разными типами вентиляционных нарушений [22]. Доля пациентов с ТЛ, у которых нельзя оценить состояние респираторной функции обычными методами, достаточно высока – это ослабленные больные, с кровохарканьем, наличием дренажей, в раннем послеоперационном периоде. Однако использованию методов осцилляторной механики при специфическом поражении легочной ткани посвящены единичные исследования [23–25]. Попытки определения особенностей осцилляторной механики при нарушении легочного газообмена с ТЛ не предпринимались. Простотой выполнения ИОС, в отличие от метода определения ДСЛ, объясняется актуальность исследования для улучшения диагностики респираторных нарушений, особенно у тяжелых пациентов.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи изменений параметров импульсной осциллометрии и ДСЛ у больных ТЛ.

## Материалы и методы

В 2015–2023 гг. на базе Торакального центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование ( $n = 293$ : 117 (33,9 %) мужчин, 176 (60,1 %) женщин; медиана ( $Me$ ) (25-й, 75-й перцентили) возраста составила 31,5 (27,0; 40,0) года;  $Me$  роста – 1,7 (1,6; 1,8) м,  $Me$  массы тела – 60 (54; 70) кг).

*Критерии включения в исследование:*

- возраст старше 18 лет;
- диагноз ТЛ, верифицированный этиологическими либо гистологическими методами;
- наличие комплексного исследования функции внешнего дыхания (ДСЛ, спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллометрия).

*Критерии невключения:*

- анамнез курения > 10 пачко-лет;
- сопутствующие неспецифические заболевания органов дыхания;
- операции на органах грудной клетки;
- внелегочные причины ограничения подвижности грудной клетки.

Никогда не курили 129 (44,0 %) пациентов, у 112 (38,3 %) установлен отягощенный анамнез курения,

52 (17,7 %) являлись экс-курильщиками.  $Me$  индекса курения составляла 1,0 (0,0; 5,3) пачко-лет.

Среди клинических форм ТЛ преобладал фиброзно-кавернозный ТЛ – 119 (40,6 %) пациентов, реже встречались туберкулемы, кавернозный и инфильтративный ТЛ – у 63 (21,5 %), 46 (15,7 %) и 36 (12,3 %) пациентов соответственно; реже всего наблюдался диссеминированный ТЛ – 29 (9,9 %) случаев.

В зависимости от состояния легочного газообмена пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я группа – лица с нормальной ДСЛ;
- 2-я группа – пациенты со сниженной ДСЛ.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. От каждого пациента получено письменное информированное согласие.

Комплексное исследование функции внешнего дыхания выполнялось на установке *MasterScreen Body Diffusion (VIASYS Healthcare, Германия)* согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества, Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных исследований [26–28] и Национального руководства по функциональной диагностике [29].

Для оценки вентиляционных нарушений выполнялись спирометрия и бодиплетизмография. Анализировались следующие показатели:

- общая емкость легких (ОЕЛ);
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ);
- остаточный объем легких (ООЛ);
- внутригрудной объем (ВГО);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>);
- соотношение ОФВ<sub>1</sub> и форсированной ЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ);
- средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ( $SOC_{25-75}$ ).

Для определения легочного газообмена проводилось исследование ДСЛ по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) методом одиночного вдоха с задержкой дыхания с использованием многокомпонентной газовой смеси с концентрацией монооксида углерода (CO) 0,25 %, инертного газа гелия (He) – 9 %, кислорода – 19 %, остальное – азот. При измерении  $DL_{CO}$  учитывалась величина ЖЕЛ, измеренная методом бодиплетизмографии; приемлемыми считались маневры, при которых величина ЖЕЛ составляла  $\geq 90$  % от измерения в кабине бодиплетизмографа.

Анализировались следующие показатели:

- трансфер-фактор ( $DL_{CO}$ ) с коррекцией по гемоглобину;
- альвеолярный объем (VA);
- трансфер-коэффициент ( $DL_{CO} / VA$ ).

За снижение ДСЛ принимались значения  $DL_{CO}$  меньше показателя нижней границы нормы (НГН) ( $z$ -оценка < (-1,645)).

Для оценки нарушения распределения вдыхаемого газа определялась «плохо сообщающаяся доля» ОЕЛ (*Poorly Communication Fraction – PCF*). PCF рассчитывалась как разница между ОЕЛ, измеренной с помощью бодиплетизмографии, и VA ( $1 - (VA / \text{ОЕЛ}) (\%)$ ); за нормальную величину принималось значение  $< 15\%$  [30].

Для исключения влияния антропометрических характеристик значения показателей, имеющих должные величины, выражались в процентном отношении от должной для соответствующих пола, роста, массы тела, возраста. В качестве референсных значений использовались должные величины, предложенные Европейским сообществом угля и стали (*European Coal and Steel Community*, 1993) [31].

Импульсная осциллометрия выполнялась на приборе *MasterScreen* с модулем импульсной осциллометрии (*Viasys Healthcare*, Германия) в соответствии с техническими стандартами и рекомендациями рабочей группы Европейского респираторного общества [20, 32].

Анализировались общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц (*Zrs5*) и составляющие его компоненты – резистивный (резистанс) и реактивный (реактанс) в частотном диапазоне от 5 до 35 Гц.

Оценивались резистанс на частоте 5 Гц (*Rrs5*), отражающий общее сопротивление экстраторакальных, центральных и периферических дыхательных путей, и на частоте 20 Гц (*Rrs20*) – проксимальный резистанс. Также рассчитывался параметр, который повышается при преобладании дистальной обструкции – абсолютная частотная зависимость резистанса, определяемая как разница между величиной резистанса на частоте 5 и 20 Гц (*Rrs5–20*). Параметр *Rrs5–20* значительно более чувствителен к сужению дистальных дыхательных путей, чем большинство других частотных параметров.

Реактивное сопротивление отражает баланс между инерционными и упругими свойствами растягиваемых дыхательных путей. Определялись реактанс на частоте 5 Гц (*Xrs5*) и отклонение *Xrs5* от должной величины ( $\Delta Xrs5 = Xrs5 - Xrs5_{\text{долж.}}$ ). Определялись также дополнительные параметры, отражающие изменение реактивного сопротивления в периферических отделах легких – резонансная частота (*Fres*) и площадь под кривой реактанса между 5 Гц и *Fres* (*AX*).

В качестве должных величин показателей импульсной осциллометрии были выбраны нормативы *E. Vogel* и *H. Smidt* [33]. За нормальные значения параметров принимались величины менее НГН, за нормальную величину параметра *AX* принимались значения  $\leq 0,32$  кПа / л [4].

Статистический анализ производился с использованием языка программирования R (версия 4.2.2). Оценка нормальности распределения данных выполнялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные описывались как среднее (стандартное отклонение) или *Me* (25-й, 75-й перцентили), в зависимости от характера распределения. Для сравнения групп между собой по уровню признака, измеренного количественно, использовался тест

Крускала–Уоллиса, при выявлении статистической значимости выполнялся *Dunn's post-hoc*-тест. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий  $\chi^2$ , при выявлении статистической значимости – поправка непрерывности Йейтса. Корреляционный анализ с построением корреляционных матриц выполнялся с использованием ранговой корреляции Спирмена. Для оценки точности ИОС в диагностике нарушений легочного газообмена использовался ROC-анализ (*ROC – Receiver Operating Characteristic*). Для каждого параметра ИОС были рассчитаны площади под кривой (*AUC*), индекс Юдена и оптимальные точки отсечения, основанные на максимизации суммы чувствительности и специфичности для определения пороговых значений параметров ИОС с целью прогнозирования  $DL_{CO} < \text{НГН}$ . Все тесты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Демографическая и клиническая характеристика групп пациентов с нормальной и сниженной ДСЛ представлена в табл. 1. Существенных различий между группами пациентов со сниженной и нормальной величиной ДСЛ по полу, возрасту и антропометрическим характеристикам, а также количеству некурящих и со стажем курения не выявлено. Хотя стаж курения был небольшим, но в группе со сниженной ДСЛ он был статистически значимо выше ( $p = 0,024$ ). Значимая разница наблюдалась в количестве пациентов с бактериовыделением – в группе со сниженной ДСЛ их было больше ( $p < 0,001$ ). Установлена существенно большая частота случаев сниженной ДСЛ у пациентов с распространенным ТЛ.

Значимых различий частоты выявления сниженной и нормальной величины ДСЛ среди пациентов с ограниченными клиническими формами ТЛ – инфильтративным, кавернозным и туберкулемами – не наблюдалось. У пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ снижение ДСЛ выявлялось значительно чаще ( $p < 0,001$ ).

Параметры, характеризующие ограничение воздушного потока, включая  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ}$ ,  $СОС_{25-75}$ , были значительно ниже у пациентов со сниженной ДСЛ ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Легочные объемы (ОЕЛ, ЖЕЛ, ВГО, VA) также были статистически значимо ниже в группе пациентов с нарушениями легочного газообмена ( $p < 0,05$ ). Существенной разницы в величине ООЛ не обнаружено, однако показатель PCF был повышен у пациентов со сниженной ДСЛ ( $p < 0,05$ ). Большинство параметров ИОС (*Zrs5*, *Rrs5*, *Rrs5–20*, *AX*, *Fres*,  $\Delta Xrs5$ ) существенно различались между группами и были статистически значимо выше, а *Xrs5* – ниже у пациентов с нарушениями легочного газообмена ( $p < 0,05$ ). Существенной разницы в отношении *Rrs20* между группами пациентов с нормальной и сниженной ДСЛ не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

По результатам корреляционного анализа выявлена умеренная взаимосвязь между  $DL_{CO}$  и показателями ИОС: негативная – с частотной зависимостью резистанса *Rrs5–20*, резонансной частотой (*Fres*),

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов в группах с нормальной и сниженной диффузионной способностью легких**  
**Table 1**  
**Patient characteristics in groups with normal and decreased diffusing capacity of the lung**

Показатели	ДСЛ норма (n = 88)	ДСЛ снижена (n = 205)	p
Пол, n (%):			0,723**
• мужской	37 (42)	80 (39)	
• женский	51 (58)	125 (61)	
Возраст, годы*	33,8 (25,0; 37,5)	31,0 (27,0; 40,0)	0,248***
Рост, м*	1,7 (1,6; 1,8)	1,7 (1,6; 1,8)	0,657***
Масса тела, кг*	62,0 (55,5; 73,0)	60,0 (53,0; 68,0)	0,073***
ИМТ, кг / м <sup>2</sup> *	22,4 (19,6; 24,5)	20,9 (18,9; 23,2)	0,078***
Статус курения, n (%):			0,190**
• 0 – не курил	45 (51,1)	84 (40,7)	
• 1 – активный курильщик	27 (30,7)	85 (41,7)	
• 2 – экс-курильщик	16 (18,2)	36 (17,6)	
Индекс курения, пачко-лет*	0,0 (0,0; 4,8)	2,0 (0,0; 6,0)	0,024***
МБТ <sup>+</sup> / МБТ <sup>-</sup> , n (%)	33 (37,5) / 55 (62,5)	127 (62) / 78 (38)	p < 0,001**
Туберкулез, n (%):			p < 0,001**
• инфильтративный	19 (52,8)	17 (47,2)	
• туберкулемы	30 (47,6)	33 (52,4)	
• кавернозный	21 (45,7)	25 (54,3)	
• диссеминированный	7 (25)	21 (75)	
• фиброзно-кавернозный	11 (9,4)	108 (92,39)	

Примечание: ДСЛ – диффузионная способность легких; ИМТ – индекс массы тела; МБТ – микобактерии туберкулеза; \* – данные представлены как медиана (25-й, 75-й перцентили); \*\* – использовался критерий  $\chi^2$ ; \*\*\* – использовался U-критерий Манна–Уитни.

Note: \*, the data are presented as median (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles); \*\*, the  $\chi^2$  criterion was used; \*\*\*, the Mann – Whitney U-test was used.

**Таблица 2**  
**Показатели респираторной функции в группах пациентов с нормальной и сниженной диффузионной способностью легких**  
**Table 2**  
**Pulmonary function tests in groups of patients with normal and decreased diffusing capacity of the lung**

Показатели	ДСЛ норма (n = 88)	ДСЛ снижена (n = 205)	p*
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>допж.</sub>	100,3 (92,8; 113,5)	78,3 (55,7; 96,3)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	81,3 (75,5; 89,1)	76,3 (71,6; 82,7)	< 0,001
СОС <sub>25-75</sub> , % <sub>допж.</sub>	79,1 (58,1; 98,9)	48,4 (29,9; 74,1)	< 0,001
ОЕЛ, % <sub>допж.</sub>	113,6 (104,4; 124,0)	101,4 (86,0; 111,8)	< 0,001
ЖЕЛ, % <sub>допж.</sub>	105,3 (97,2; 114,8)	90,6 (75,3; 104,0)	< 0,001
ООЛ, % <sub>допж.</sub>	134,6 (117,3; 154,8)	128,9 (110,0; 151,3)	0,129
ВГО, % <sub>допж.</sub>	118,9 (105,7; 133,5)	109,7 (95,1; 126,6)	0,001
DL <sub>СО</sub> , % <sub>допж.</sub>	89,6 (83,7; 96,5)	68,1 (58,9; 74,1)	< 0,001
DL <sub>СО</sub> / VA, % <sub>допж.</sub>	87,7 (80,4; 96,7)	77,5 (71,1; 85,3)	< 0,001
PCF, %	12,1 (4,7; 16,7)	15,8 (11,4; 22,2)	< 0,001
VA, % <sub>допж.</sub>	103,5 (97,5; 109,3)	86,6 (73,7; 97,9)	< 0,001
Zrs5, % <sub>допж.</sub>	99,6 (85,9; 119,5)	111,1 (93,6; 145,0)	< 0,001
Rrs5, % <sub>допж.</sub>	96,3 (84,5; 115,3)	105,9 (90,9; 138,5)	0,006
Rrs20, % <sub>допж.</sub>	113,0 (97,8; 134,0)	118,2 (103,0; 140,9)	0,137
Rrs5–20, кПа / л / с	0,01 (–0,01; 0,03)	0,02 (0,00; 0,10)	0,003

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 80

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 79

Fres, Гц	9,2 (8,1; 10,8)	10,5 (8,7; 16,1)	< 0,001
AX, кПа / л	0,16 (0,10; 0,26)	0,23 (0,13; 0,6)	< 0,001
Xrs5, кПа	-0,08 (-0,11; -0,06)	-0,10 (-0,16; -0,1)	< 0,001
ΔXrs5, кПа	0,08 (0,06; 0,10)	0,12 (0,07; 0,2)	< 0,001

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; VA – альвеолярный объем; DL<sub>CO</sub> / VA – трансфер-коэффициент; PCF (Poorly Communication Fraction) – плохо вентилируемая доля общей емкости легких; Zrs5 – общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц; Rrs5 – резистанс на частоте 5 Гц; Rrs20 – резистанс на частоте 20 Гц; Rrs5–20 – абсолютная частотная зависимость резистанса; Fres – резонансная частота; AX – площадь под кривой реактанса между 5 Гц и Fres; Xrs5 – реактанс на частоте 5 Гц; ΔXrs5 – отклонение Xrs5<sub>допж.</sub>; данные представлены как медиана (25-й, 75-й перцентили); \* – использовался U-критерий Манна–Уитни.

Note: The data are presented as median (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles); \*, Mann – Whitney U-test was used.

отклонением реактивного сопротивления на частоте 5 Гц от должной (ΔXrs5); позитивная – с Xrs5 (табл. 3, рис. 1). Эти же параметры ИОС, а также общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц (Zrs5) показали аналогичную по силе взаимосвязь с величиной альвеолярного объема (VA). С трансфер-коэффициентом DL<sub>CO</sub>/VA взаимосвязь была слабой у всех показателей ИОС. Единственным параметром, показавшим заметную отрицательную взаимосвязь как с DL<sub>CO</sub>, так и с альвеолярным объемом, была площадь реактанса (AX). Также выявлена умеренная положительная взаимосвязь AX с показателем PCF, характеризующим неравномерность вентиляции.

ROC-анализ проводился для выявления возможностей ИОС в диагностике снижения легочного газообмена. Пороговые значения для каждого параметра ИОС, а также AUC, индекс Юдена и чувствительность и специфичность для каждого порогового значения представлены в табл. 4. Для определения точки отсечения использовалась максимальная сумма чувствительности и специфичности модели. На первом

этапе изучена диагностическая эффективность параметров ИОС в выявлении снижения ДСЛ менее НГН. Резистанс на частоте 20 Гц показал неудовлетворительную прогностическую силу (AUC < 0,6), модели с остальными изученными параметрами резистанса (Rrs5, Rrs5–20), общим дыхательным сопротивлением (Zrs5), реактансом на частоте 5 Гц, резонансной частотой показали среднюю прогностическую силу, но низкую чувствительность (см. табл. 4). Модель с площадью реактанса AX показала хорошую прогностическую силу (AUC = 0,725), но чувствительность также не была высокой (55,1 %).

Для увеличения чувствительности модели рассмотрели снижение DL<sub>CO</sub> < 75 и 50 %<sub>допж.</sub> Пороговые значения площади AX возрастали при снижении легочного газообмена (рис. 2). При снижении DL<sub>CO</sub> < 75 %<sub>допж.</sub> пороговое значение AX > 0,30 кПа / л (чувствительность – 57,4 %, специфичность – 80,7 %, индекс Юдена – 0,380, AUC – 0,746; p < 0,001). Очень хорошее качество показала модель диагностики снижения DL<sub>CO</sub> < 50 %<sub>допж.</sub> с пороговым значением

**Таблица 3**  
**Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между параметрами импульсной осциллометрии и характеристиками легочного газообмена**  
**Table 3**  
**Spearman rank correlation coefficients for impulse oscillometry parameters and pulmonary gas exchange characteristics**

Показатели	DL <sub>CO</sub> , % <sub>допж.</sub>	DL <sub>CO</sub> / VA, % <sub>допж.</sub>	VA, % <sub>допж.</sub>	PCF, %
Zrs5, кПа / л / с	-0,24*	0,06	-0,28*	0,21*
Zrs5, % <sub>допж.</sub>	-0,25*	0,10	-0,34*	0,15*
Rrs5, кПа / л / с	-0,21*	0,06	-0,24*	0,19*
Rrs5, % <sub>допж.</sub>	-0,20*	0,11	-0,29*	0,13*
Rrs20, кПа / л / с	-0,06	0,01	-0,03	0,09
Rrs20, % <sub>допж.</sub>	-0,05	0,03	-0,07	0,01
Rrs5–20, кПа / л / с	-0,32*	0,12	-0,39*	0,25*
Xrs5, кПа / л / с	0,32*	-0,09	0,43*	-0,21*
ΔXrs5, кПа / л / с	-0,33*	0,12*	-0,47*	0,14*
Fres, Гц	-0,33*	0,12*	-0,47*	0,26*
AX, кПа / л	-0,51*	-0,03	-0,57*	0,31*

Примечание: \* – p < 0,05; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких или трансфер-фактор по монооксиду углерода; VA – альвеолярный объем; DL<sub>CO</sub> / VA – трансфер-коэффициент; PCF (Poorly Communication Fraction) – плохо вентилируемая доля общей емкости легких; Zrs5 – общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц; Rrs5 – резистанс на частоте 5 Гц; Rrs20 – резистанс на частоте 20 Гц; Rrs5–20 – абсолютная частотная зависимость резистанса; Xrs5 – реактанс на частоте 5 Гц; ΔXrs5 – отклонение Xrs5<sub>допж.</sub>; Fres – резонансная частота; AX – площадь под кривой реактанса между 5 Гц и Fres;

Note: \*, p < 0.05.

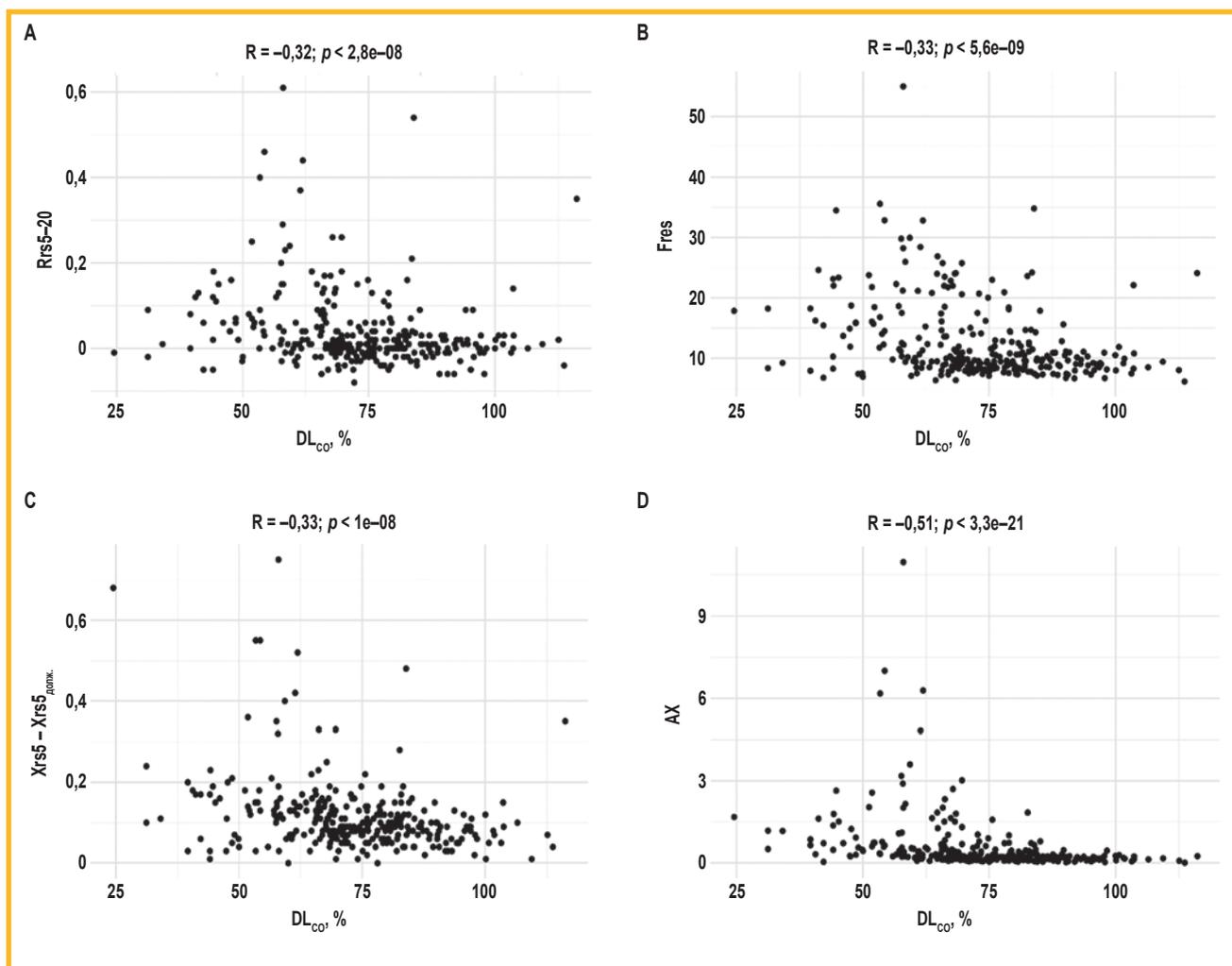


Рис. 1. Корреляционный анализ Спирмана между показателями диффузионной способности легких по монооксиду углерода и импульсной осциллометрии ( $p < 0,05$ ): А – Rrs5–20, кПа / л / с; В – Fres, Гц; С –  $\Delta Xrs5$ , кПа/л/с; D – AX, кПа / л  
Примечание: DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких, или трансфер-фактор по монооксиду углерода; Rrs5–20 – абсолютная частотная зависимость резистанса Xrs5 – реактанс на частоте 5 Гц; Fres – резонансная частота;  $\Delta Xrs5$  – отклонение Xrs5<sub>дожк.</sub>; AX – площадь под кривой реактанса между 5 Гц и Fres.

Figure 1. Spearman correlation analysis for impulse oscillometry and the diffusing capacity of the lung parameters for carbon monoxide ( $p < 0.05$ ): A – Rrs5–20, kPa/l/s; B – Fres, Hz; C –  $\Delta Xrs5$ , kPa/l/s; D – AX, kPa/l  
Note: DL<sub>CO</sub> – diffusing capacity of the lung, or transfer factor for carbon monoxide; Rrs5–20 – absolute frequency dependence of resistance Xrs5 – reactance at a frequency of 5 Hz; Fres – resonance frequency;  $\Delta Xrs5$  – deviation of Xrs5<sub>pred.</sub>; AX – area under the reactance curve between 5 Hz and Fres.

**Таблица 4**  
**Диагностическая эффективность параметров импульсной осциллометрической системы в выявлении снижения диффузионной способности легких (менее нижней границы нормы)**

**Table 4**  
**Diagnostic efficiency of pulse oscillometric system parameters in detecting decreased diffusing capacity of the lung (less than the lower limit of normal)**

Параметры ИОС	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	$p$	Индекс Юдена	AUC
Zrs5, кПа / л / с	> 0,34	54,2	65,9	< 0,001	0,201	0,626
Rrs5, кПа / л / с	> 0,45	24,9	94,3	0,002	0,192	0,607
Rrs5–20, кПа / л / с	> 0,036	40,0	86,4	0,001	0,264	0,610
Xrs5, кПа / л / с	$\leq (-0,13)$	39,5	86,4	< 0,001	0,259	0,642
$\Delta Xrs5$ , кПа / л / с	> 0,10	52,2	77,3	< 0,001	0,295	0,643
Fres, Гц	> 11,1	46,3	84,1	< 0,001	0,304	0,644
AX, кПа / л	> 0,29	55,1	81,8	< 0,001	0,369	0,725

Примечание: ИОС – импульсная осциллометрическая система; AUC (area under the curve) – площадь под кривой; Zrs5 – общее дыхательное сопротивление на частоте 5 Гц; Rrs5 – резистанс на частоте 5 Гц; Rrs5–20 – абсолютная частотная зависимость резистанса Xrs5 – реактанс на частоте 5 Гц;  $\Delta Xrs5$  – отклонение Xrs5<sub>дожк.</sub>; Fres – резонансная частота; AX – площадь под кривой реактанса между 5 Гц и Fres.

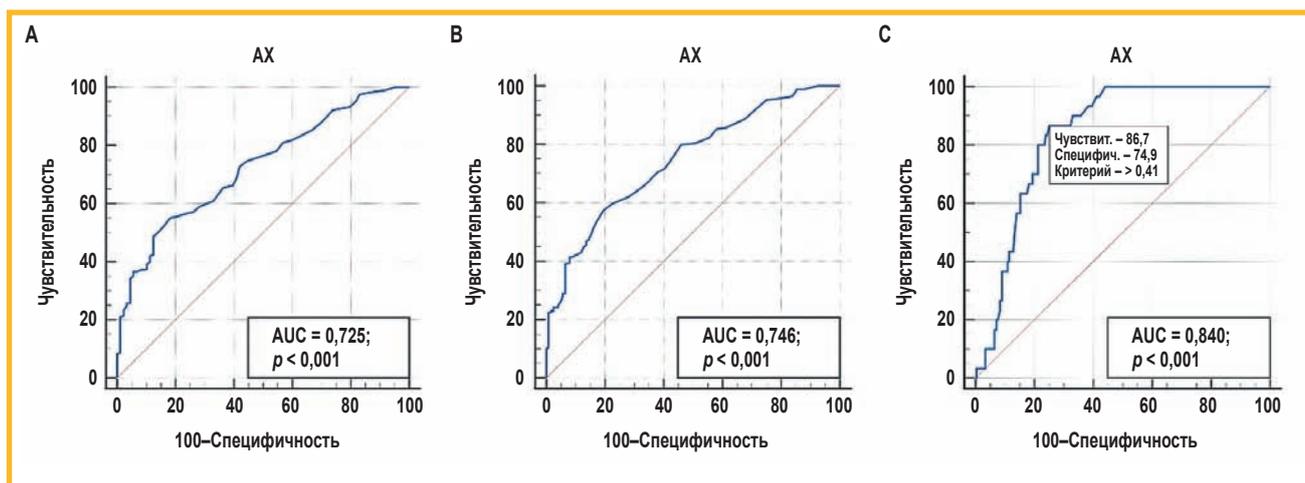


Рис. 2. ROC-кривые площади реактанса AX в диагностике снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ): А –  $DL_{CO} <$  нижней границы нормы, пороговое значение AX  $> 0,29$  кПа / л (AUC = 0,725;  $p < 0,0001$ ); В –  $DL_{CO} < 75\%$  долж., пороговое значение AX  $> 0,30$  кПа / л (AUC = 0,746;  $p < 0,0001$ ); С –  $DL_{CO} < 50\%$  долж., пороговое значение AX  $> 0,41$  кПа / л (AUC = 0,840;  $p = 0,01$ )

Примечание: ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приемника;  $DL_{CO}$  – диффузионная способность легких, или трансфер-фактор по монооксиду углерода; AX – площадь под кривой реактанса между 5 Гц и Fres; AUC (Area Under The Curve) – площадь под кривой; Fres – резонансная частота.

Figure 2. ROC-curves of the reactance area of AX in the diagnosis of decreased diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ): А –  $DL_{CO} <$  lower limit of normal, threshold value of AX  $> 0.29$  kPa/l (AUC = 0.725;  $p < 0.0001$ ); В –  $DL_{CO} < 75\%$  pred., threshold value of AX  $> 0.30$  kPa/l (AUC = 0.746;  $p < 0.0001$ ); С –  $DL_{CO} < 50\%$  pred., threshold value of AX  $> 0.41$  kPa/l (AUC = 0.840;  $p = 0.01$ )

Note: ROC-curves – receiver operating characteristic;  $DL_{CO}$  – diffusing capacity of the lung, or transfer factor for carbon monoxide; AX – area under the reactance curve between 5 Hz and Fres; AUC – area under the curve; Fres – resonant frequency.

AX  $> 0,41$  кПа / л (чувствительность – 86,7 %, специфичность – 74,9 %, индекс Юдена – 0,616, AUC<sub>долж.</sub> – 0,840;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Изучена взаимосвязь параметров импульсной осциллометрии с ДСЛ у пациентов с ТЛ. Исследование  $DL_{CO}$  широко используется в лабораториях по изучению функции легких. Однако этот показатель не определяется однозначно процессом диффузии, поэтому в ряде стран считается более уместным термин «трансфер-фактор», или фактор переноса CO.

Учитывая, что на величину  $DL_{CO}$ , кроме состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, влияет площадь газообмена и равномерность вентиляционно-перфузионных отношений, обеспечивающая градиент давления для газов, проведен корреляционный анализ параметров ИОС с трансфер-фактором  $DL_{CO}$ , трансфер-коэффициентом  $DL_{CO} / VA$ , VA и индексом PCF. Показатель гетерогенности сопротивления (Rrs5–20) был негативно связан с величиной  $DL_{CO}$  и VA. Параметры, характеризующие изменение реактивного сопротивления (Fres и AX), также показали негативную, а величина Xrs5 – позитивную связь с величиной  $DL_{CO}$  и VA. Кроме того, площадь реактанса AX показала статистически значимую позитивную взаимосвязь с индексом неравномерности вентиляции PCF. Трансфер-коэффициент, который преимущественно отражает внутрипаренхиматозное ограничение легочного газообмена [34], не показал значимой взаимосвязи с параметрами ИОС.

Анализ корреляции ДСЛ и параметров ИОС проводился при различной бронхолегочной патологии.

В исследовании *О.И. Савушкиной и соавт.* у больных с рестриктивной патологией выявлена обратная корреляционная зависимость ДСЛ от частотной зависимости Rrs (Rrs5–20), отклонения Xrs на частоте 5 Гц<sub>долж.</sub> ( $\Delta Xrs5$ ) и Fres [13]. Японскими исследователями *T. Ishikawa et al.* выявлена другая закономерность у больных идиопатическим легочным фиброзом – значимая корреляция ДСЛ: положительная – с Xrs5, отрицательная – с Fres и AX, в то время как статистически значимой взаимосвязи с частотной зависимостью резистанса не выявлено [19]. В исследовании *Y. Yamamoto et al.* положительная корреляция Xrs5 и ДСЛ выявлена только у пациентов с сочетанием фиброза легких и эмфиземы, но не у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [16].

При анализе исследований с обструктивной патологией корреляция параметров ИОС с показателями ДСЛ зависела от тяжести обструкции и нозологии. По данным *О.И. Савушкиной и соавт.*, у больных бронхиальной астмой, а также при легкой бронхиальной обструкции значимые корреляционные связи параметров ИОС с  $DL_{CO}$  не установлены [6, 7]. При тяжелой обструкции выявлена умеренная прямая корреляционная зависимость показателей  $DL_{CO}$  с Rrs20 [8]. В исследовании *D. Duman et al.* установлена обратная зависимость  $DL_{CO}$  с сопротивлением на частоте 5 Гц (Rrs5), неравномерностью сопротивления (Rrs5–20) и AX [17]. По данным других исследований также обнаружена негативная взаимосвязь  $DL_{CO}$  с Rrs5–20 и резонансной частотой и положительная – с Rrs5 [14].

Таким образом, при различных синдромах вентиляционных нарушений наблюдались разные виды взаимосвязи ДСЛ и параметров ИОС. При рестрик-

тивной патологии прослеживалась взаимосвязь  $DL_{CO}$  преимущественно с реактивным сопротивлением. Интерстициальная ткань легких, эластичная паренхима, грудная стенка, а также дистальные дыхательные пути с воздухом обладают высокими свойствами поглощения энергии, особенно для низкочастотных волн. На более высоких частотах в центральных дыхательных путях преобладает инерционность. Следовательно, интерпретация реактивного сопротивления будет зависеть от частоты колебаний. Если преобладают фиброзная ткань или гиперинфляция, то накопление емкостной энергии будет нарушено, что приведет к более отрицательному реактивному сопротивлению на более низких частотах колебаний, повышению резонансной частоты и площади реактанса.

При обструктивной патологии взаимосвязь  $DL_{CO}$  наблюдалась и с реактивным сопротивлением, и с сопротивлением на частоте 5 Гц, и показателем неравномерности сопротивления ( $Rrs5-20$ ). Значение  $Rrs5$  определяет общее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, тогда как  $Rrs20$  характеризует сопротивление в больших по размеру, т. н. центральных дыхательных путях. Разница между этими двумя значениями ( $Rrs5-20$ ) отражает вклад сопротивления малых дыхательных путей в общее сопротивление дыханию. Гетерогенность паренхимы легких, грудной стенки и дыхательных путей также оказывает некоторое влияние на значения  $Rrs$ .

У пациентов с ТЛ наблюдаются различные морфологические изменения легочной ткани, которые приводят к фиброзу, и к обструкции с формированием гиперинфляции легких. Эти изменения, несомненно, оказывают влияние на способность легких к газообмену. Показано, что импульсная осциллометрия может быть полезна для прогнозирования нарушения ДСЛ у пациентов с ТЛ. Параметром ИОС с наиболее оптимальными показателями прогнозирования снижения ДСЛ оказалась площадь реактанса  $A_X$ . Изменение  $A_X$  было взаимосвязано как с величиной  $DL_{CO}$ , так и с изменением  $VA$  и индексом PCF. Модель диагностики снижения  $DL_{CO} < 50\%$  доля показала очень хорошее качество и достаточно высокую чувствительность. При значении  $A_X > 0,41$  кПа / л высока вероятность значительного снижения ДСЛ, что требует при необходимости подтверждения соответствующим исследованием.

Данное исследование имеет некоторые ограничения — оно являлось одноцентровым ретроспективным, а объем выборки был относительно небольшим. Таким образом, для проверки результатов необходимы проспективные исследования, включающие большее число субъектов и другие нозологии.

## Заключение

ДСЛ у больных ТЛ коррелирует с изменением общего дыхательного сопротивления и его компонентов. Включение импульсной осциллометрии в рутинную клиническую практику дало бы важные преимущества, включая более подробную информацию о различии между сопротивлением и реактивностью на разных уровнях дыхательных путей.

## Литература

- Smith H., Reinhold P., Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Monogr.* 2005; 31 (31): 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
- Кирюхина Л.Д., Черняк А.В. Осциллометрия: клиническая значимость и применение. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 798–808. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808.
- Bednarek M., Grabicki M., Piorunek T., Batura-Gabryel H. [Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases]. *Respir. Med.* 2020; 170: 105952. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105952.
- Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
- Yamagami H., Tanaka A., Kishino Y. et al. Association between respiratory impedance measured by forced oscillation technique and exacerbations in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 13: 79–89. DOI: 10.2147/COPD.S146669.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398.
- Савушкина О.И., Крюков Е.В., Черняк А.В. и др. Применение импульсной осциллометрии у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Диагностика обструктивных нарушений механики дыхания тяжелой степени выраженности методом импульсной осциллометрии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; (72): 39–46. DOI: 10.12737/article\_5d09e408a83da5.52226087.
- Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А. и др. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения. *Архивъ внутренней медицины.* 2019; 9 (3): 213–221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221.
- Wei X., Shi Z., Cui Y et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
- Lee H.J., Kim H.S., Yoon J.S. Impulse oscillometry system for assessing small airway dysfunction in pediatric bronchiolitis obliterans; association with conventional pulmonary function tests. *PLoS One*. 2023; 18 (2): e0280309. DOI: 10.1371/journal.pone.0280309.
- Кирюхина Л.Д., Каменева М.Ю., Новикова Л.Н. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике рестриктивного варианта вентиляционных нарушений. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017; 59 (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю. и др. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; (67): 8–16. DOI: 10.12737/article\_5a9f258fe6d932.79474351.
- Takeichi N., Yamazaki H., Fujimoto K. Comparison of impedance measured by the forced oscillation technique and pulmonary functions, including static lung compliance, in obstructive and interstitial lung disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1109–1118. DOI: 10.2147/COPD.S198030.
- Mori Y., Nishikiori H., Chiba H. et al. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 275: 103386. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103386.
- Yamamoto Y., Hirata H., Shiroyama T. et al. Respiratory impedance is associated with ventilation and diffusing capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis combined with emphysema. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 1 (17): 1495–1506. DOI: 10.2147/COPD.S368162.
- Duman D., Taştı Ö.F., Merve Tepetam F. Assessment of small airway dysfunction by impulse oscillometry (IOS) in COPD and IPF patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (7): 3033–3044. DOI: 10.26355/eurrev\_202304\_31937.

18. Matesanz-López C., Raboso-Moreno B., Saldaña-Pérez L.E. et al. Is lung function measured by oscillometry useful in interstitial lung diseases? *Open Respir. Arch.* 2023; 6 (1): 100278. DOI: 10.1016/j.opresp.2023.100278.
19. Ishikawa T., Nishikiori H., Mori Y. et al. The impact of respiratory reactance in oscillometry on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2024; 24 (1): 10. DOI: 10.1186/s12890-023-02776-y.
20. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 1026–1041. DOI: 10.1183/09031936.03.00089403.
21. Bickel S., Popler J., Lesnick B., Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest.* 2014; 146 (3): 841–847. DOI: 10.1378/chest.13-1875.
22. Чужкин М.И., Попова Л.А., Шергина Е.А. и др. Вентиляционная функция легких и качество жизни пациентов после перенесенного туберкулеза легких. *Медицинский альянс.* 2021; 9 (4): 37–44. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-37-44.
23. Володич О.С., Кирюхина Л.Д., Денисова Н.В. и др. Осцилляционная механика аппарата вентиляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких. *Медицинский альянс.* 2019; 7 (4): 30–38. Доступно на: <https://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/619>
24. Кирюхина Л.Д., Володич О.С., Денисова Н.В. и др. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97 (11): 34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40.
25. Жукова Е.М., Вохминова Л.Г. Метод форсированных осцилляций в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2021; 99 (11): 43–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-43-46.
26. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
27. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
28. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
29. Берестень Н.Ф., Сандрикова В.А., Федоровой С.И. Национальное руководство. Функциональная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 566–645.
30. Neder J.A., O'Donnell C.D., Cory J. et al. Ventilation distribution heterogeneity at rest as a marker of exercise impairment in mild-to-advanced COPD. *COPD.* 2015; 12 (3): 249–256. DOI: 10.3109/15412555.2014.948997.
31. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal: Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16: 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
32. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
33. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main: pmi-Verl.-Gruppe; 1994.
34. Neder J.A., Marillier M., Bernard A.C., et al. Transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and the accessible alveolar volume: clinically useful if used wisely. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (1): 69–76. DOI: 10.1183/20734735.0345-2018.
35. Кирюхина Л.Д., Chernyak A.V. [Oscillometry: clinical significance and applications]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (6): 798–808. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808 (in Russian).
36. Bednarek M., Grabicki M., Piorunek T., Batura-Gabryel H. [Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases]. *Respir. Med.* 2020; 170: 105952. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105952.
37. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe (Sheff.).* 2015; 11 (1): 57–65. DOI: 10.1183/20734735.020514.
38. Yamagami H., Tanaka A., Kishino Y. et al. Association between respiratory impedance measured by forced oscillation technique and exacerbations in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 13: 79–89. DOI: 10.2147/COPD.S146669.
39. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu. et al. [A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (4): 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398 (in Russian).
40. Savushkina O.I., Kryukov E.V., Cherniak A.V. et al. [The use of impulse oscillometry in patients with asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2019; (73): 34–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-73-34-41 (in Russian).
41. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V. et al. [The diagnosis of severe obstructive respiratory mechanics defects by impulse oscillometry system]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2019; (72): 39–46. DOI: 10.12737/article\_5d09e408a83da5.52226087 (in Russian).
42. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A. et al. [Impulse oscillometry for diagnosis of early changes in the respiratory system functional state in patients with mild asthma]. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny.* 2019; 9 (3): 213–221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221 (in Russian).
43. Wei X., Shi Z., Cui Y et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (46): e8543. DOI: 10.1097/MD.00000000000008543.
44. Lee H.J., Kim H.S., Yoon J.S. Impulse oscillometry system for assessing small airway dysfunction in pediatric bronchiolitis obliterans; association with conventional pulmonary function tests. *PLoS One.* 2023; 18 (2): e0280309. DOI: 10.1371/journal.pone.0280309.
45. Kiryukhina L.D., Kameneva M.Yu., Novikova L.N. [Possibilities of pulsed oscillometry in diagnostics of a restrictive version of ventilation disorders]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2017; 59 (5): 136–141. DOI: 10.23670/IRJ.2017.59.032 (in Russian).
46. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kameneva M.Yu. et al. [Informativeness of impulse oscillometry in the detection of restrictive type ventilation disorders]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2018; (67): 8–16. DOI: 10.12737/article\_5a9f258fe6d932.79474351 (in Russian).
47. Takeichi N., Yamazaki H., Fujimoto K. Comparison of impedance measured by the forced oscillation technique and pulmonary functions, including static lung compliance, in obstructive and interstitial lung disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1109–1118. DOI: 10.2147/COPD.S198030.
48. Mori Y., Nishikiori H., Chiba H. et al. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 275: 103386. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103386.
49. Yamamoto Y., Hirata H., Shirokawa T. et al. Respiratory impedance is associated with ventilation and diffusing capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis combined with emphysema. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 1 (17): 1495–1506. DOI: 10.2147/COPD.S368162.
50. Duman D., Taştı Ö.F., Merve Tepetam F. Assessment of small airway dysfunction by impulse oscillometry (IOS) in COPD and IPF patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (7): 3033–3044. DOI: 10.26355/eurrev\_202304\_31937.
51. Matesanz-López C., Raboso-Moreno B., Saldaña-Pérez L.E. et al. Is lung function measured by oscillometry useful in interstitial lung diseases? *Open Respir. Arch.* 2023; 6 (1): 100278. DOI: 10.1016/j.opresp.2023.100278.
52. Ishikawa T., Nishikiori H., Mori Y. et al. The impact of respiratory reactance in oscillometry on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2024; 24 (1): 10. DOI: 10.1186/s12890-023-02776-y.

Поступила: 14.08.24  
Принята к печати: 14.11.24

## References

1. Smith H., Reinhold P., Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Monogr.* 2005; 31 (31): 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.

20. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 1026–1041. DOI: 10.1183/09031936.03.00089403.
21. Bickel S., Popler J., Lesnick B., Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest.* 2014; 146 (3): 841–847. DOI: 10.1378/chest.13-1875.
22. Chushkin M., Popova L., Shergina E. et al. [Ventilation function of lung and quality of life after cured pulmonary tuberculosis]. *Meditsinskiy al'yans.* 2021; 9 (4): 37–44. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-4-37-44 (in Russian).
23. Volodich O., Kiryukhina L., Denisova N. et al. [The impulse oscillometry technique in patients with pulmonary tuberculosis in pre- and post-operative surgical treatment]. *Meditsinskiy al'yans.* 2019; 7 (4): 30–38. Available at: <https://med-alyans.spbniif.ru/index.php/Hahn/article/view/619> (in Russian).
24. Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V. et al. [Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97 (11): 34–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40 (in Russian).
25. Zhukova E.M., Vokhminova L.G. [The forced oscillation test in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2021; 99 (11): 43–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-43-46 (in Russian).
26. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
27. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
28. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
29. Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova S.I. [Functional diagnostics: National recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 566–645 (in Russian).
30. Neder J.A., O'Donnell C.D., Cory J. et al. Ventilation distribution heterogeneity at rest as a marker of exercise impairment in mild-to-advanced COPD. *COPD.* 2015; 12 (3): 249–256. DOI: 10.3109/15412555.2014.948997.
31. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal: Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16: 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
32. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (2): 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.
33. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main: pmi-Verl.-Gruppe; 1994.
34. Neder J.A., Marillier M., Bernard A.C., et al. Transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and the accessible alveolar volume: clinically useful if used wisely. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (1): 69–76. DOI: 10.1183/20734735.0345-2018.

Received: August 14, 2024

Accepted for publication: April 23, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Кирюхина Лариса Дмитриевна** — к. м. н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; руководитель научно-исследовательской лаборатории функциональных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 410-39-00; e-mail: kiryuhina\_larisa@mail.ru (SPIN: 7446-4116; Author ID: 342739; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

**Larisa D. Kiryukhina**, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Respiration, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Head of the Research Laboratory of Functional Research, Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute; tel.: (495) 410-39-00; e-mail: kiryuhina\_larisa@mail.ru (SPIN: 7446-4116; Author ID: 342739; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

**Кокорина Елена Васильевна** — врач отделения функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 775-75-50; e-mail: alae.majoris@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0588-5288>)

**Elena V. Kokorina**, Physician, Functional Diagnostics Department, Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute; tel.: (812) 775-75-50; e-mail: alae.majoris@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0588-5288>)

**Яблонский Петр Казимирович** — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по медицинской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; тел.: (812) 775-75-50; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

**Petr K. Yablonskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute; Vice-Rector for Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "St. Petersburg State University", Government of the Russian Federation; tel.: (812) 775-75-50; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

### Участие авторов

**Кирюхина Л.Д.** — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

**Кокорина Е.В.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Яблонский П.К.** — руководство при подготовке и написании статьи, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования, подготовку статьи, анализ и интерпретацию результатов, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors Contribution

**Kiryukhina L.D.** — idea of the article, collecting and processing the material, writing the text

**Kokorina E.V.** — collecting and processing the material, writing the text

**Yablonskiy P.K.** — guidance in the preparation and writing of the article, editing the text

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

# «Навигатор» по хронической обструктивной болезни легких – инновационный инструмент для врача и пациента

А.В.Будневский<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>2</sup>, Е.С.Овсянников<sup>1</sup>, С.Н.Фейгельман<sup>1</sup> ✉

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

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

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний дыхательной системы во всем мире. Правильное лечение данного заболевания подразумевает учет многих дополнительных факторов, что может вызывать трудности у врачей первичного звена. В 2023 г. Международной группой первичной медико-санитарной помощи при респираторных заболеваниях (*International Primary Care Respiratory Group – IPCRG*) разработан новый инструмент для врачей первичного звена, позволяющий быстро определить тактику лечения и проконсультировать больных ХОБЛ по поводу основных причин и последствий заболевания. **Целью** работы явилась оценка возможности инновационного инструмента «Колесо» ХОБЛ в обеспечении интеграции усилий врача и пациента для достижения контроля над заболеванием. **Заключение.** Использование инструмента «Колесо» ХОБЛ может обеспечить своевременное назначение лекарственных препаратов в соответствии с конкретным клиническим случаем, а также значительно улучшить приверженность пациентов терапии. В результате следует ожидать улучшения качества жизни и прогноза у больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тактика ведения, полиморбидность.

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

**Финансирование.** Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Будневский А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. «Навигатор» по хронической обструктивной болезни легких – инновационный инструмент для врача и пациента. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 86–94. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-86-94

# “COPD Navigator” – an innovative tool for doctor and patient

Andrey V. Budnevsky<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2</sup>, Evgeniy S. Ovsyannikov<sup>1</sup>, Sofia N. Feigelman<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

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

## Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common respiratory diseases in the world. Correct treatment of this disease shall account for many additional factors, which can be difficult for primary care physicians. In 2023, the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) developed a new tool for primary care physicians – the COPD “Wheel” that allows for determining the treatment tactics quickly and consulting COPD patients about the main causes and consequences of the disease. **The aim** of the work was to evaluate whether the innovative tool ensures the integration of physician and patient efforts in achieving COPD control. **Conclusion.** The COPD Wheel tool ensures timely prescription of drugs suitable for a specific clinical case, as well as significantly improves the patient’s adherence to therapy. As a result, patients with COPD should be expected to have improved quality of life and prognosis.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, management, polymorbidity.

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

**Funding.** There was no sponsorship or financial support for the article.

© Budnevsky A.V. et al., 2025

For citation: Budnevsky A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Feigelman S.N. «COPD Navigator» – an innovative tool for doctor and patient. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 86–94 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-86-94

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующее хроническими респираторными симптомами (одышка,

кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают

персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1, 2].

Целью лечения ХОБЛ в настоящее время является улучшение качества жизни (КЖ) и замедление прогрессирования заболевания. Для определения правильной тактики лечения у всех пациентов с ХОБЛ необходимо оценить тяжесть бронхиальной обструкции, выраженность симптомов, частоту обострений, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний. Однако обучение самоуправлению и инструктаж со стороны медицинских работников также должны стать неотъемлемой частью «модели оказания помощи хроническим больным». Задача мероприятий по самоконтролю состоит в том, чтобы мотивировать, вовлечь и обучить пациентов адаптации своего поведения в отношении здоровья и развить навыки, позволяющие лучше ежедневно справляться с ХОБЛ [3, 4].

ХОБЛ часто сочетается с другими хроническими заболеваниями, что требует привлечения врачей разных специальностей. Некоторые из этих заболеваний возникают независимо от ХОБЛ, в то время как другие связаны либо с общими факторами риска, либо с тем, что при одном заболевании увеличиваются риск или тяжесть другой патологии. Независимо от того, связаны ли ХОБЛ и сопутствующие заболевания, в плане ведения пациента с ХОБЛ необходимо включать их выявление и лечение [5, 6]. Важно отметить, что сопутствующие заболевания с подобными ХОБЛ симптомами, например, сердечная недостаточность, рак легких (одышка) или депрессия (усталость и снижение физической активности) могут быть выявлены несвоевременно [7].

Целью работы явилась оценка возможностей инновационного инструмента «Колесо» ХОБЛ в обеспечении интеграции усилий врача и пациента для достижения контроля над ХОБЛ.

## Инструмент «Колесо» ХОБЛ

В 2023 г. в рамках программы «Правильный уход при ХОБЛ» благотворительной организацией «Международная группа первичной медико-санитарной помощи при респираторных заболеваниях» (*International Primary Care Respiratory Group – IPCRG*) разработан новый инструмент для врачей первичного звена, позволяющий быстро определить тактику лечения и правильно проконсультировать больных ХОБЛ по поводу основных причин и последствий заболевания, чтобы повысить их приверженность терапии. В марте 2024 г. выпущена версия 1.2, дополненная ресурсами по прогрессированию ХОБЛ по данным Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2024) [8].

Данный инструмент представляет собой двусторонний вращающийся диск. Сторона А предназначена для определения тактики лечения, сторона В – для проведения грамотного консультирования пациента (см. рисунок).

## Руководство по использованию инструмента «Колесо» ХОБЛ

Приводятся возможные шаги и вопросы, которые следует задавать пациенту при использовании инструмента «Колесо» ХОБЛ.

### Сторона А

На стороне А представлены 3 типа больных ХОБЛ, у которых могут использоваться ингаляционные лекарственные препараты 3 групп.

**Шаг 1.** Посмотрите на слова в центре внутреннего круга и убедитесь, что пациент соответствует 3 критериям для установления диагноза ХОБЛ:

- **Причина:** существует ли известная причина, например, табакокурение?
- **Симптомы:** соответствуют ли они ХОБЛ?
- **Спирометрия:** является ли соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после брондилатационного теста  $< 0,7$ ?

**Шаг 2.** Выберите один из 3 вариантов:

- сочетание ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) (желтый цвет);
- наличие выраженной одышки (голубой цвет);
- наличие в анамнезе  $\geq 2$  среднетяжелых обострений либо  $\geq 1$  госпитализации по поводу обострения за последние 12 мес. (розовый цвет).

Если у пациента с ХОБЛ установлена сопутствующая БА, то для определения тактики лечения к нему следует относиться как к больному БА.

Пациентам с невыраженной одышкой (оценка по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*)  $< 2$  баллов, по оценочному тесту хронической обструктивной болезни легких (*COPD Assessment Test™ – CAT*)  $< 10$  баллов) рекомендуется назначение 1 бронхолитического препарата длительного действия (либо М-холинолитический препарат, либо  $\beta_2$ -агонист). При наличии выраженной одышки ( $mMRC \geq 2$ ,  $CAT \geq 10$  баллов) назначается комбинация данных препаратов (М-холинолитический препарат +  $\beta_2$ -агонист).

Перед назначением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у пациентов с частыми обострениями необходимо оценить количество эозинофилов в крови, однако следует учитывать, что их пороговые значения различны для начальной и последующей терапии иГКС. Далее приведены факторы, которые следует учитывать при добавлении иГКС к бронхолитическим препаратам длительного действия (при отмене иГКС сценарий лечения может измениться) [1].

**Шаг 3.** Проверьте и убедитесь, что Вы выбираете правильную и безопасную для пациента тактику лечения.

**Шаг 4.** После выбора варианта ингаляционного лечения воспользуйтесь подсказкой о дополнительных методах лечения ХОБЛ, изображенных на внешнем



Окончание рисунка. Начало рисунка см. на стр. 88

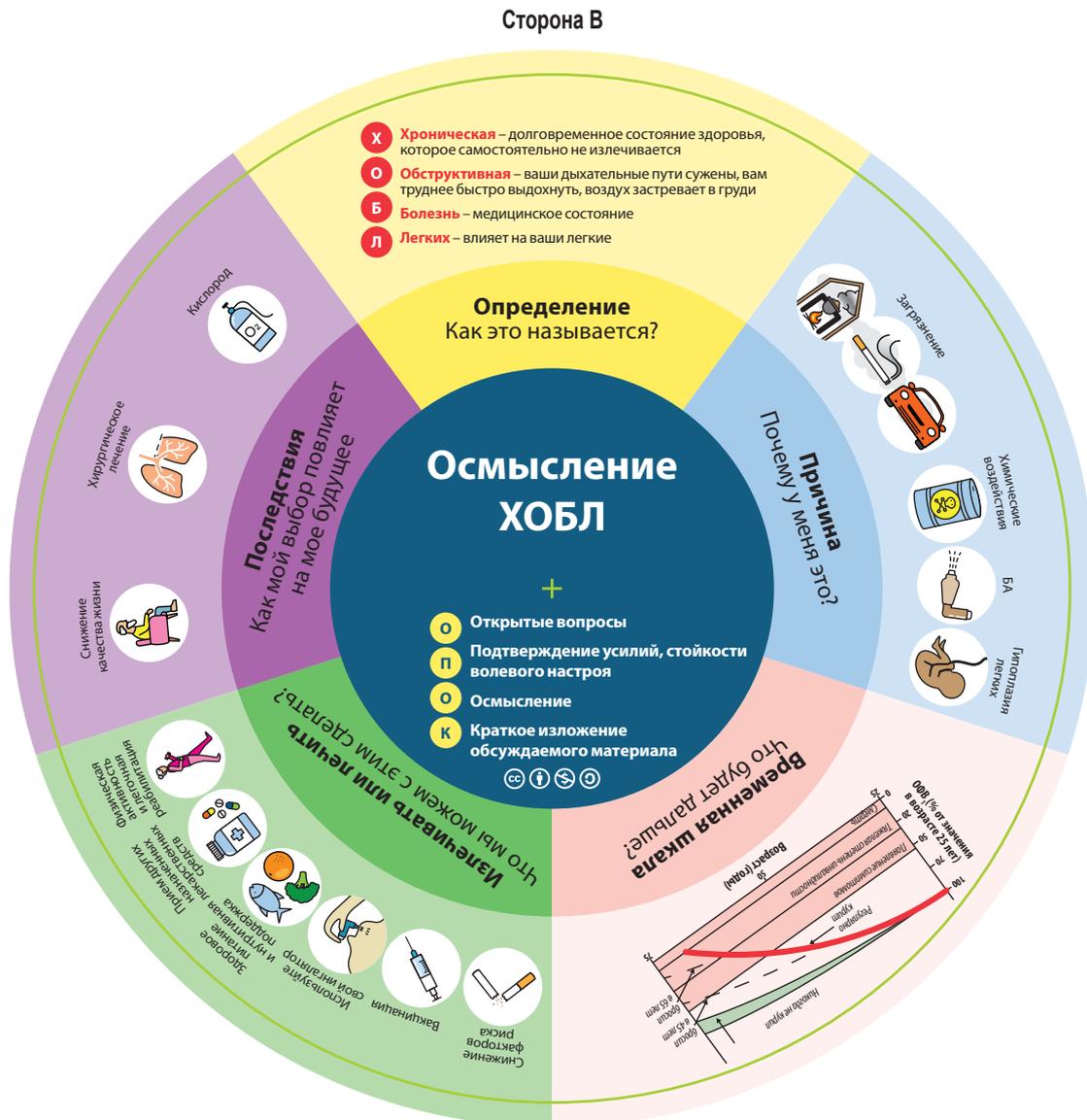


Рисунок. «Колесо» ХОБЛ (адаптировано для использования в Российской Федерации в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации) [2]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; CAT (*COPD Assessment Test*)<sup>™</sup> – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; БА – бронхиальная астма; МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Figure. The COPD “Wheel” (adapted for use in the Russian Federation in accordance with the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation) [2]

ние роста легких во время беременности и в детском возрасте, вызванное целым рядом экзогенных и / или эндогенных факторов).

- **Лечение:** что я могу с этим сделать?
- **Последствия:** как мой выбор повлияет на мое будущее? (совместное принятие решений).

**Шаг 2.** Рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения аббревиатура ОПОК напоминает врачу о 4 стилях мотивационного общения. Данный подход может быть использован для решения проблем с курением, адаптационного поведения и т. д., что может значительно увеличить приверженность лечению [10].

- **О** – Открытые вопросы;
- **П** – Подтверждение усилий, стойкости, волевого настроя;
- **О** – Осмысление;
- **К** – Краткое изложение обсуждаемого материала.

**Шаг 3.** Советуйте и практикуйте описанные мотивационные стили общения.

На стороне В инструмента «Колесо» ХОБЛ представлен график *C.Fletcher* и *R.Peto* (см. рисунок, В), на котором продемонстрировано снижение уровня ОФВ<sub>1</sub> в течение жизни у никогда не куривших пациентов, курящих до 45 и 65 лет, а также у лиц, продолжающих курить. Помимо очевидных различий между

**Таблица 1**  
**Факторы, которые следует учитывать при добавлении ингаляционных глюкокортикостероидов к бронхолитическим препаратам длительного действия**

**Table 1**  
**Factors to consider when adding inhaled corticosteroids to long-acting bronchodilators**

Настоятельно рекомендовано назначение ИГКС	Возможно назначение ИГКС	Нельзя назначать ИГКС
Наличие в анамнезе госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ*	1 умеренное обострение ХОБЛ в год*	Повторные случаи пневмонии
≥ 2 умеренных обострений ХОБЛ в год*	Количество эозинофилов в крови от 100 до 300 кл. / мкл**	Количество эозинофилов в крови < 100 кл. / мкл**
Количество эозинофилов в крови ≥ 300 кл. / мкл**		Микобактериальная инфекция в анамнезе
Наличие БА в анамнезе или сопутствующих заболеваний		

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; \* – несмотря на соответствующую длительную поддерживающую терапию бронхолитическими препаратами; \*\* – уровень эозинофилов в крови следует рассматривать как непрерывный показатель; приведенные значения представляют собой приблизительные пороговые значения.

Note: \*, despite the appropriate long-term maintenance therapy with bronchodilators; \*\*, the level of eosinophils in the blood should be considered as a continuous indicator; the values given are approximate thresholds.

некурящими и продолжающими курить, снижение  $ОФВ_1$  наблюдается также у лиц, кто отказался от курения в 45 и 65 лет. Однако чем раньше пациент перестает курить, тем медленнее у него будет снижаться  $ОФВ_1$  в течение жизни [11].

### Хроническая обструктивная болезнь легких и отказ от курения

Помимо инструмента «Колесо» ХОБЛ, IPCRG разработано краткое руководство для врачей по помощи пациентам в отказе от курения [12].

При каждом обращении за медицинской помощью у всех пациентов необходимо спрашивать о потреблении табака с обязательным документированием ответа. В большинстве стран в программах общественного здравоохранения используются средства массовой информации для разъяснения вреда курения. В тех случаях, когда хорошо известно, что табак наносит вред, повторное консультирование по этому вопросу может быть контрпродуктивным и не восприниматься пациентом как позиция поддержки. Однако влияние на осведомленность населения может быть различным, следовательно, к каждому пациенту необходим индивидуальный подход [12].

Лучший способ отказаться от курения – это сочетание поведенческой поддержки со стороны квалифицированного врача и использования препаратов первой линии для прекращения потребления табака. Существует множество методов заместительной никотиновой терапии и лекарственные препараты, блокирующие никотиновые рецепторы [12].

### Хроническая обструктивная болезнь легких и психическое здоровье

Около 30 % больных ХОБЛ страдают сопутствующей депрессией (с увеличением тяжести ХОБЛ этот показатель увеличивается до 80 %), а у 10–50 % наблюдается сопутствующая тревожность. Распростра-

ненность ХОБЛ увеличивается с возрастом, а по мере ухудшения симптомов ХОБЛ данные психические расстройства часто сочетаются. В странах, где широко распространено табакокурение, табачная зависимость также является дополнительным фактором, который оказывает влияние на КЖ. В мире около 20 % людей курят табак. Несмотря на то, что этот показатель варьируется в зависимости от страны, примерно у 20–50 % из них может развиваться ХОБЛ. К сожалению, даже после установления диагноза ХОБЛ уровень курения остается высоким [13].

Несмотря на убедительные доказательства высокой распространенности депрессии и тревожности у больных ХОБЛ, данные заболевания диагностируются редко. Депрессия и / или тревога у данных пациентов чаще всего обусловлены ухудшением КЖ, заядлым курением, несоблюдением плана лечения, большим количеством госпитализаций, частым развитием обострений, низкими показателями самоконтроля, низкой выживаемостью и высокими затратами на лечение [14]. Пациенты с ХОБЛ часто сообщают о чувстве изоляции, а психические расстройства могут усиливать эту изоляцию из-за социальной стигматизации и самоизоляции, что может повлиять на КЖ и снизить приверженность лечению ХОБЛ [13, 15].

Одышка является основным симптомом, при котором значительно снижается КЖ. Заостренное внимание на ощущении одышки, воспоминания о прошлом опыте, неправильные представления и мысли о потенциальной смерти могут способствовать возникновению тревоги, чувства паники, разочарования, гнева и депрессии. Следовательно, необходимы мероприятия, направленные на устранение негативных мыслей, связанных с одышкой [13, 16].

Следует также учитывать тесную связь между потреблением табака и ухудшением психического здоровья. Курильщики табака с психическими расстройствами, как правило, более зависимы от курения, выкуривают больше сигарет и более склонны к рецидивам, следовательно, они нуждаются в дополни-

тельной поддержке при повторных попытках бросить курить [17, 18]. Курение, депрессия и тревожность связаны с более высоким риском смерти у пациентов с ХОБЛ [19]. Отказ от курения является наиболее важным средством замедления прогрессирования ХОБЛ, повышения выживаемости и снижения заболеваемости; вопреки распространенному мнению, при отказе от курения уровень тревожности и депрессии снижается [20]. Иногда бывает сложно дифференцировать симптомы тревоги и абстиненции, поэтому следует оценивать уровень тревоги на каждом приеме [13].

Эффективное лечение одышки с помощью бронхолитических препаратов способствует облегчению психологического стресса. Рекомендации относительно приема антидепрессантов у больных ХОБЛ на данный момент отсутствуют. Однако разумные подходы к лечению включают в себя использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (1-я линия терапии) или трициклические антидепрессанты (2-я линия терапии). Следует избегать применения трициклических антидепрессантов у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ из-за повышенного риска угнетения дыхательного центра и дыхательной недостаточности. Несмотря на широкое применение бензодиазепинов при ХОБЛ, некоторые данные свидетельствуют о том, что они не способствуют уменьшению одышки и не должны применяться по этим показаниям. Данные препараты могут быть рекомендованы людям с острой тревожностью для кратковременного ( $\leq 4$  нед.) применения и в максимально низкой дозе. У курильщиков могут потребоваться более высокие дозы, чем у некурящих, что связано с более быстрым метаболизмом антидепрессантов и седативных средств [13, 14].

### Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких

В соответствии с актуальными российскими и международными клиническими рекомендациями в терапии больных ХОБЛ важную роль играют муколитические препараты с антиоксидантными свойствами [1]. Назначение N-ацетилцистеина 600–1 200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки и карбоцистеина 1 500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если терапия ИГКС не проводится. N-ацетилцистеин, эрдостеин и карбоцистеин способны проявлять антиоксидантные свойства и уменьшать частоту обострений, но они не влияют на легочную функцию и КЖ у пациентов с ХОБЛ [2].

Одним из представителей муколитических препаратов нового поколения является эрдостеин, имеющий значимую доказательную базу и уверенно занимающий достойное место в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях и руководствах. Механизм действия данного препарата основан на снижении вязкости мокроты путем разрыва дисульфидных мостиков, увеличения выделительной функции эпителия дыхательных путей и стимуляции моторной активности. Эрдостеин обладает также собственной противовоспалительной активностью, способствует увеличению

концентрации иммуноглобулина А в слизистой оболочке дыхательных путей, важным его плейотропным эффектом является способность повышать концентрацию антибактериальных препаратов (амоксциллин, ампициллин) в бронхиальном секрете [21]. В среднем через 7–10 дней от начала терапии эрдостеином объем мокроты снижается на 35–78 % [22].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы RESTORE, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения из 47 пульмонологических клиник 10 стран Европы, было продемонстрировано снижение частоты (19,4 %) и продолжительности (24,6 %) обострений на фоне лечения эрдостеином. Частота применения короткодействующих бронходилататоров по потребности увеличилась только у 10,2 % больных, получавших эрдостеин, по сравнению с 33,7 % пациентов группы плацебо. Необходимо отметить, что данное исследование продолжалось в течение 12 мес., однако при длительном приеме эрдостеина достоверных различий по частоте нежелательных побочных явлений по сравнению с плацебо выявлено не было.

Увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия связано с увеличением вероятности обострений, таким образом, эрдостеин является перспективным препаратом для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ [22, 23].

### Полиморбидные пациенты с хронической обструктивной болезнью легких

Ведение отдельных пациентов с ХОБЛ и множественной сопутствующей патологией часто является сложным процессом, при котором требуется одновременное применение нескольких рекомендаций по лечению конкретных заболеваний, которые редко согласуются с рекомендациями по лечению ХОБЛ, поэтому для полиморбидных пациентов особое значение имеет комплексный подход.

Рекомендуется проведение регулярного (по крайней мере ежегодного) повторного обследования и корректировки лечения пациентов с ХОБЛ. Появление множественной патологии следует рассматривать как сигнал и призыв к действию для пересмотра лечения ХОБЛ с уделением особого внимания взаимосвязи между симптомами сопутствующих заболеваний, приверженностью лечению и побочными эффектами лекарств.

У пациентов с ХОБЛ полиморбидность ассоциируется с высоким уровнем полипрагмазии, повышенным риском побочных реакций и взаимодействий лекарственных средств, госпитализации и преждевременной смерти. Полипрагмазия вызывает особую озабоченность при одновременном применении препаратов, которые могут вызывать сходные побочные реакции. В целом множественная патология не должна задерживать или изменять лечение ХОБЛ, а сопутствующие заболевания следует лечить в соответствии со стандартами; внимание должно быть направлено на сведение к минимуму полипрагмазии [24].

Таблица 2  
Рекомендации по терапии полиморбидных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [24]Table 2  
Recommendations for the treatment of polymorbid patients with chronic obstructive pulmonary disease [24]

Полиморбидность	Риски, связанные с лечением ХОБЛ		
	иГКС	ДДБА	ДДАХП
БА	Рекомендации: ДДБА / ДДАХП могут быть терапией первой линии у пациентов с ХОБЛ и БА и ХОБЛ в анамнезе*		Рекомендовано у выбранных пациентов*
Пневмония	Увеличенный риск пневмонии; рассмотрите отмену иГКС и обеспечьте максимальную бронходилатацию**	***	***
Остеопороз / переломы	Повышенная потеря костной массы и риск переломов; вызывает особую озабоченность у женщин**	***	***
Сахарный диабет и предиабет	Связано с возникновением и прогрессированием сахарного диабета, особенно при более высоких дозах**	***	***
Бронхоэктазы	Терапия не показана пациентам с микробной колонизацией или рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей**	***	***
Туберкулез	Повышен риск туберкулеза, особенно при высоких дозах**	***	***
Хроническая болезнь почек	***	***	Симптомы заболеваний мочевыводящих путей
Заболевания предстательной железы	***	***	Симптомы заболеваний мочевыводящих путей**
Фибрилляция предсердий	***	Тахикардия и нарушения ритма сердца (у предрасположенных пациентов)**	***
Глаукома	Глаукома и катаракта**	***	При использовании небулайзера с маской для лица возможно ухудшение глаукомы**

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; \* – рекомендовано; \*\* – применять с осторожностью; \*\*\* – применять в соответствии с руководствами по лечению хронической обструктивной болезни легких.

Note: \*, recommended; \*\*, use with caution; \*\*\*, use as per COPD guidelines.

При ведении пациентов с ХОБЛ и сопутствующими заболеваниями требуется персонализированный подход. Необходимо уделять особое внимание следующим сопутствующим заболеваниям (в табл. 2 приведены особенности терапии ХОБЛ у пациентов с данными заболеваниями) [24]:

- БА;
- остеопороз / переломы;
- сахарный диабет, предиабет;
- пневмония и туберкулез;
- фибрилляция предсердий;
- хроническая боль;
- хроническая болезнь почек;
- заболевания предстательной железы;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- тревожность и / или депрессия;
- синдром обструктивного апноэ сна.

## Заключение

Таким образом, в арсенале специалистов респираторной медицины появился новый инструмент для врачей первичного звена здравоохранения – «Колесо» ХОБЛ, с помощью которого возможно быстро определить тактику лечения и правильно проконсультиро-

вать больных ХОБЛ по поводу основных причин и последствий заболевания, улучшить их приверженность терапии. Внедрение инструмента «Колесо» ХОБЛ, который было бы правильнее назвать «навигатором» для пациента и врача, может явиться существенным вкладом в совершенствование первичной медико-санитарной помощи пациентам с данным заболеванием.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2025 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> [Accessed: December 12, 2024].
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3) [Дата обращения: 20.12.24].
3. Effing T.W., Vercoulen J.H., Bourbeau J. et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 46–54. DOI: 10.1183/13993003.00025-2016.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
5. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.

6. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
7. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: December 26, 2024].
9. Ялтонский В., Ялтонская А., Сирота Н., Московченко Д. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. *Психологические исследования.* 2017; 10 (51): 1–14. DOI: 10.54359/ps.v10i51.407.
10. World Health Organization. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Healthy-lifestyle counseling. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260422/WHO-NMH-NVI18.1-eng.pdf;jsessionid=32900CB2DAF29876AA8FD97FCC5D2710?sequence=1> [Accessed: December 12, 2024].
11. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1 (6077): 1645–1648. DOI: 10.1136/bmj.1.6077.1645.
12. IPCRG. Henrichsen S.H. Desktop Helper No.4 – Helping patients quit tobacco. 3<sup>rd</sup> edn. 2019. Available at: <https://www.ipcr.org/desktophelpers/desktop-helper-no-4-helping-patients-quit-tobacco-3rd-edition> [Accessed: December 12, 2024].
13. IPCRG. Tsiligianni I., Williams S. Desktop helper No.12 – COPD and mental health: holistic and practical guidance for primary care. 2022. Available at: <https://www.ipcr.org/dth12> [Accessed: December 12, 2024].
14. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 12 (12): CD012346. DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2.
15. Tsiligianni I., Kocks J., Tzanakis N. et al. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 257–268. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00029.
16. Spathis A., Booth S., Moffat C. et al. The breathing, thinking, functioning clinical model: a proposal to facilitate evidence-based breathlessness management in chronic respiratory disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 27. DOI: 10.1038/s41533-017-0024-z.
17. Berlin I., Covey L.S. Pre-cessation depressive mood predicts failure to quit smoking: the role of coping and personality traits. *Addiction.* 2006; 101 (12): 1814–1821. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01616.x.
18. Ho S.Y., Alnashri N., Rohde D. et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of depression on subsequent smoking cessation in patients with chronic respiratory conditions. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2015; 37 (5): 399–407. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2015.05.002.
19. Lou P., Chen P., Zhang P. et al. Effects of smoking, depression, and anxiety on mortality in COPD patients: a prospective study. *Respir. Care.* 2014; 59 (1): 54–61. DOI: 10.4187/respcare.02487.
20. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 37–43. DOI: 10.1183/09059180.00007212.
21. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007; 1 (3): 307–316. DOI: 10.1586/17476348.1.3.307.
22. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259.
23. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
24. IPCRG. Tsiligianni I., Hoines K., Jensen C. et al. Desktop helper No.10 – Rational use of inhaled medications for the patient with COPD and multiple comorbid conditions: Guidance for primary care. 2019. Available at: <https://www.ipcr.org/dth10> [Accessed: December 12, 2024].

Поступила: 27.12.24  
Принята к печати: 21.01.25

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2025 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> [Accessed: December 12, 2024].
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease]. 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3) [Accessed: December 20, 2024] (in Russian).
3. Effing T.W., Vercoulen J.H., Bourbeau J. et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 46–54. DOI: 10.1183/13993003.00025-2016.
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Chronic obstructive pulmonary disease: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya.* 2022; 32(3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
5. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005; 128 (4): 2099–2107. DOI: 10.1378/chest.128.4.2099.
6. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
7. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> [Accessed: December 26, 2024].
9. Yaltonskiy V., Yaltonskaya A., Sirota N., Moskovchenko D. [Psychometric characteristics of the Russian-language version of the short questionnaire on disease perception]. *Psikhologicheskie issledovaniya.* 2017; 10 (51): 1–14. DOI: 10.54359/ps.v10i51.407 (in Russian).
10. World Health Organization. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Healthy-lifestyle counseling. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260422/WHO-NMH-NVI18.1-eng.pdf;jsessionid=32900CB2DAF29876AA8FD97FCC5D2710?sequence=1> [Accessed: December 12, 2024].
11. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1 (6077): 1645–1648. DOI: 10.1136/bmj.1.6077.1645.
12. IPCRG. Henrichsen S.H. Desktop Helper No.4 – Helping patients quit tobacco. 3<sup>rd</sup> edn. 2019. Available at: <https://www.ipcr.org/desktophelpers/desktop-helper-no-4-helping-patients-quit-tobacco-3rd-edition> [Accessed: December 12, 2024].
13. IPCRG. Tsiligianni I., Williams S. Desktop helper No.12 – COPD and mental health: holistic and practical guidance for primary care. 2022. Available at: <https://www.ipcr.org/dth12> [Accessed: December 12, 2024].
14. Pollok J., van Agteren J.E., Carson-Chahhoud K.V. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 12 (12): CD012346. DOI: 10.1002/14651858.CD012346.pub2.
15. Tsiligianni I., Kocks J., Tzanakis N. et al. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (3): 257–268. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00029.
16. Spathis A., Booth S., Moffat C. et al. The breathing, thinking, functioning clinical model: a proposal to facilitate evidence-based breathlessness management in chronic respiratory disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 27. DOI: 10.1038/s41533-017-0024-z.
17. Berlin I., Covey L.S. Pre-cessation depressive mood predicts failure to quit smoking: the role of coping and personality traits. *Addiction.* 2006; 101 (12): 1814–1821. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01616.x.
18. Ho S.Y., Alnashri N., Rohde D. et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of depression on subsequent smoking cessation in patients with chronic respiratory conditions. *Gen.*

- Hosp. Psychiatry.* 2015; 37 (5): 399–407. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2015.05.002.
19. Lou P., Chen P., Zhang P. et al. Effects of smoking, depression, and anxiety on mortality in COPD patients: a prospective study. *Respir. Care.* 2014; 59 (1): 54–61. DOI: 10.4187/respcare.02487.
  20. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 37–43. DOI: 10.1183/09059180.00007212.
  21. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007; 1 (3): 307–316. DOI: 10.1586/17476348.1.3.307.
  22. Avdeev S.N., Trushchenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. [Possibilities of erdosteine therapy in reducing the frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259 (in Russian).
  23. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
  24. IPCRG. Tsiligianni I., Hoines K., Jensen C. et al. Desktop helper No.10 – Rational use of inhaled medications for the patient with COPD and multiple comorbid conditions: Guidance for primary care. 2019. Available at: <https://www.ipcr.org/dth10> [Accessed: December 12, 2024].

Received: December 27, 2024

Accepted for publication: January 21, 2025

### Информация об авторах / Authors Information

**Будневский Андрей Валериевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

**Andrey V. Budnevsky**, Doctor of Medicine, Professor, Honored Inventor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

**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>)

**Овсянников Евгений Сергеевич** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

**Evgeniy S. Ovsyannikov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

**Фейгельман Софья Николаевна** – ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feigelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

**Sofia N. Feigelman**, Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: s.feigelman@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4128-6044>)

### Участие авторов

**Будневский А.В.** – концепция и дизайн исследования, редактирование текста

**Авдеев С.Н.** – концепция и дизайн исследования, редактирование текста

**Овсянников Е.С.** – сбор и обработка материала, написание текста

**Фейгельман С.Н.** – сбор и обработка материала, написание текста

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

### Authors Contribution

**Budnevsky A.V.** – research concept and design, text editing

**Avdeev S.N.** – research concept and design, text editing

**Ovsyannikov E.S.** – collecting and processing the material, text writing

**Feigelman S.N.** – collecting and processing the material, text writing

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

# Роль рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы

Л.Н.Сорокина, В.Н.Минеев, А.С.Павлова ✉, В.И.Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Резюме

В настоящее время обсуждается роль рецептора к конечным продуктам гликирования (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts* – RAGE), а также его изоформ, в патогенезе бронхиальной астмы. **Целью** исследования являлся обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной роли RAGE в патогенезе БА. Поиск литературных данных осуществлялся в реферативных базах данных *PubMed* и РИНЦ. **Результаты.** Согласно литературным данным, RAGE рассматривается как возможный биомаркер заболевания или позволяет использовать лиганд-RAGE в качестве мишени для терапевтического вмешательства. **Заключение.** Для изучения данной темы и возможной разработки новых подходов к тактике ведения пациентов с БА требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, RAGE, гликирование.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Сорокина Л.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И. Роль рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 95–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101

# The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma

Lada N. Sorokina, Valery N. Mineev, Anastasiia S. Pavlova ✉, Vasilii I. Trofimov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

## Abstract

Now the role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and its isoforms in the pathogenesis of asthma is discussed. **The aim** was to review national and foreign literature on the role of RAGE in the pathogenesis of asthma. The search was performed in the PubMed and RISC databases. **Results.** The available literature data allow considering RAGE as a possible biomarker of the disease or to use the ligand-RAGE axis as a target for therapeutic intervention. **Conclusion.** This subject requires further experimental and clinical studies for the possible development of new approaches to the management of patients with asthma.

**Key words:** asthma, RAGE, glycation.

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

**Funding.** The study was not sponsored.

© Sorokina L.N. et al., 2025

For citation: Sorokina L.N., Mineev V.N., Pavlova A.S., Trofimov V.I. The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 95–101 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101

К настоящему времени сложилось устойчивое представление о существовании различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы (БА) [1], при этом ряд особенностей течения заболевания, а также возможность применения дифференцированных подходов к тактике ведения пациентов обусловлены многообразием этих вариантов.

По данным экспериментальных работ в качестве одного из потенциальных механизмов патогенеза как аллергического, так и неаллергического вариантов БА обсуждается путь сигнализации рецептора конеч-

ных продуктов гликирования (*Receptor for Advanced Glycation Endproducts* – RAGE), что побудило авторов к дальнейшему изучению данной темы [2].

Благодаря многолетнему опыту исследования механизмов БА на базе кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации определен ряд закономерностей течения заболевания, в т. ч. в отношении углеводного обмена. Так, рассматривался антагонизм аллергической БА и сахарного диабета 1-го типа, что могло быть связано с обнаруженным парадоксальным изменением мембранного транспорта глюкозы в эритроцитах при аллергической БА [3]. С другой стороны, между БА и сахарным диабетом 2-го типа предполагается наличие общих патогенетических механизмов [4, 5]. Непосредственно феномен гликирования белков при БА рассматривался в литературном обзоре [6], однако особый интерес вызвало всестороннее изучение процессов гликирования и взаимодействия конечных продуктов гликирования и рецептора к ним у пациентов с БА.

Целью данной работы является обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению роли RAGE в патогенезе БА. Поиск литературных данных осуществлялся в реферативных базах данных *PubMed* и РИНЦ с использованием ключевых слов: RAGE, *asthma*, бронхиальная астма.

## Строение и изоформы RAGE

По данным мировой литературы о строении RAGE, который относится к семейству иммуноглобулиновых рецепторов [7], известно многое. Также некоторые варианты RAGE рассматриваются как представители рецепторов-«мусорщиков» (скавенджер-рецепторов) класса J [8], которые способны не только активировать внутриклеточные пути сигнализации, но и участвовать в деградации конечных продуктов гликирования (*Advanced Glycation End-products* – AGE) [9].

RAGE экспрессируется макрофагами, дендритными клетками, нейронами, гепатоцитами, эндотелиоцитами, Т-хелперами 1-го типа, эпителиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов, кардиомиоцитами, фибробластами [10], остеобластами, остеокластами [10], эозинофилами, В-лимфоцитами [11]. При этом экспрессия RAGE различается в зависимости от вида ткани и типа клеток [12]. В частности, установлено, что RAGE высоко экспрессируется альвеолоцитами 1-го типа [11].

Известно о существовании разных изоформ рецептора. Мембраносвязанная (mRAGE) или полноразмерная (flRAGE) форма состоит из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического доменов [11]. Внеклеточный домен, отвечающий за распознавание лигандов [13], составляют N-концевая сигнальная последовательность, один V-домен и два C-домена (C1 и C2) [12, 13].

Кроме полноразмерного RAGE, существуют следующие варианты:

- С-усеченный RAGE (сRAGE), у которого в результате протеолитического расщепления отсекаются трансмембранный и C-концевой домены;
- N-усеченный RAGE, у которого удален домен V-типа, связывающий лиганд;
- эндогенный секреторный RAGE (esRAGE), образующийся в результате альтернативного сплайсинга РНК [14].

К настоящему времени выделены 20 сплайсинговых форм RAGE [11].

Как правило, отдельно выделяется растворимая форма рецептора (sRAGE), которая содержит только внеклеточный домен и является продуктом либо альтернативного сплайсинга, либо протеолитического расщепления mRAGE с помощью ADAM10 или матриксной металлопротеиназы-9 [11]. Таким образом, sRAGE преимущественно составляют сRAGE и esRAGE. По одним данным, esRAGE в легочной ткани составляют около 7 %, однако точное соотношение изоформ пока неясно [15]. Поскольку esRAGE и сRAGE содержат лиганд-распознающие домены, то считается, что эти формы функционально эквивалентны и могут связывать одни и те же лиганды RAGE [14].

Однако в литературных источниках есть некоторое несогласование обозначений: иногда sRAGE относится к растворимому RAGE в целом (формы, полученные в результате протеолиза и / или сплайсинга), иногда – только к растворимому RAGE, полученному в результате протеолитического расщепления [16].

Стоит обратить внимание, что разделение RAGE на мембраносвязанную и растворимую формы имеет определенное значение. Большинство авторов sRAGE рассматривается как «приманка» для лигандов RAGE [13, 14, 17]. Связываясь с лигандом, растворимая форма sRAGE препятствует связыванию лиганда с мембранной формой (mRAGE) и, соответственно, дальнейшей активации внутриклеточных путей сигнализации. Первоначально AGE рассматривались в качестве основного лиганда для RAGE [18]. AGE представляют собой гетерогенную группу соединений, образующихся в результате гликирования или реакции Майяра, протекающего в несколько этапов между углеводами и свободными аминокетильными группами белков, липидов, нуклеиновых кислот [19]. AGE могут поступать в организм с пищей, а также синтезироваться эндогенно при повышении уровня глюкозы, старении тканей [20], а также микробиотой [21].

## Особенности сигнализации RAGE

Наиболее активно RAGE изучались в контексте механизмов становления и осложнений сахарного диабета. Однако в последние годы широко обсуждается роль RAGE и оси лиганд / RAGE в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, аллергических реакций, сердечно-сосудистой патологии, болезней органов дыхания (БА, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, кистозный фиброз), иммуновоспалительных заболеваний [22, 23].

Сейчас известно, что RAGE способен распознавать и другие вещества, в частности, белок-1 высокомолекулярной группы (HMGB1), S100 / калгранулины, амилоидный бета-пептид, белки комплемента (C3a и C1q), лизофосфатидную кислоту, фосфатидилсерин, липополисахарид, транстиретин, гепарин сульфат и белки теплового шока [10].

Таким образом, изучение эффектов RAGE затруднено в связи с тем, что RAGE может связывать разные лиганды, а также лиганды RAGE могут связываться с другими рецепторами [11].

Запускаемые после распознавания лиганда внутриклеточные сигнальные пути RAGE зависят от ряда факторов, в т. ч. особенностей лиганда, его способа связывания с рецептором, типа клеток или ткани, состояния олигомеризации лиганда [11].

Описанные в литературе сигнальные пути RAGE включают PI3K/Akt, MAPK/ERK, Src/RhoA, JAK/STAT, NADPH-оксидазы [10, 11]. Как правило, данные пути ассоциированы с активацией воспалительных реакций. Взаимодействие AGE / RAGE может влиять на воспаление, индукцию окислительного повреждения, подвижность клеток и изменения в клеточном метаболизме [10].

Одним из эффектов сигнализации RAGE является активация NADPH-оксидазы и образование активных форм кислорода; таким образом, RAGE участвует в окислительном стрессе [11, 24]. При этом возможно усиление экспрессии RAGE в присутствии лигандов во внеклеточной среде, что приводит к нарастанию эффектов RAGE. Например, транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B может напрямую связываться с геном, кодирующим RAGE, таким образом способствуя усилению экспрессии RAGE [11].

## Роль RAGE в патогенезе бронхиальной астмы

Предполагаемая роль RAGE в патогенезе БА определяется широким спектром эффектов, большая часть которых продемонстрирована в экспериментальных условиях на мышах.

Отсутствие единой экспериментальной модели БА обусловлено наличием разных клинико-патогенетических вариантов БА. Модель эозинофильной БА включает интраназальное введение овальбумина куриных яиц (OVA) у ранее иммунизированных мышей. Модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, также воспроизводят высокое эозинофильное воспаление дыхательных путей у животных с ожирением [24]. Существует также мышьяная модель, при использовании которой предусматривается интраназальная аппликация антигенами клещей домашней пыли (HDM) [25]. Для моделирования тяжелой стероид-резистентной нейтрофильной БА в исследованиях использовался экстракт *Alternaria alternata* [26].

*P.S. Milutinovic et al.* продемонстрировано, что RAGE может участвовать в ряде патофизиологических процессов при БА и аллергических заболеваниях, в частности, гиперреактивности дыхательных путей, гиперсекреции слизи, ремоделировании дыхательных путей, легочной эозинофилии [25].

В то же время у нокаутных по гену *RAGE* мышей не развивалась гиперчувствительность, эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей. С другой стороны, при лечении мышей «дикого» типа ингибитором RAGE заметно уменьшалось воспаление в модели HDM [25]. В экспериментальной мо-

дели БА, вызванной толуиленидиизоцианатом (TDI), подавление RAGE приводило к снижению гиперреактивности и воспаления в дыхательных путях [27].

*F.Zhang et al.* показано, что при интратрахеальном введении мышам sRAGE предотвращается опосредованное T-хелперами 17-го типа (Th17) воспаление дыхательных путей при нейтрофильной БА, частично за счет блокады передачи сигналов HMGB1/RAGE в дендритных клетках [28].

По результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени показано, что экспрессия мРНК HMGB1 и RAGE была значительно повышена в тканях легких у мышей с БА и ожирением по сравнению с контрольной группой [29].

*F.Zhang et al.* выявлено, что уровни sRAGE значительно снижаются в бронхоальвеолярной жидкости у мышей с БА. Кроме того, определялась отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости у мышей, сенсибилизированных к OVA и липополисахариду [28].

Ряд эффектов RAGE определяется конкретным лигандом. Так, взаимодействие с лигандом S100A12 способствует дегрануляции тучных клеток и IgE-опосредованным реакциям в легких [11]. HMGB1 способствует миграции эозинофилов в легкие при БА [11].

RAGE необходим для накопления врожденных лимфоидных клеток (ILC2s) в легких у мышей в ответ на аллергены, что может влиять на развитие астматического фенотипа [11, 17]. RAGE также способствует экспрессии IL-33 в легких [11].

От передачи сигналов RAGE зависят некоторые реакции адаптивного иммунитета: созревание дендритных клеток, поляризация CD4<sup>+</sup> клеток Th1 [11], дифференцировка [30], прайминг и пролиферация T-клеток [11].

*K.N. Killian et al.* высказано предположение, что RAGE может обнаруживать компоненты, ассоциированные с внеклеточными нейтрофильными ловушками (NET) в результате нетоза, способствующие активации инфламмосом и привлечению нейтрофилов [26], что может поддерживать нейтрофилию в ряде случаев.

*K. Van Crombruggen et al.* выдвинута гипотеза о том, что sRAGE может обладать как про-, так и противовоспалительными свойствами, что во многом определяется видом ткани, воспалительного окружения при разных заболеваниях, и таким образом затрудняется интерпретация эффектов RAGE [31].

Противоречивость имеющихся данных связывается с разными изоформами рецептора, полиморфизмом гена *RAGE*, особенностями его связывания с разными лигандами, вариантами сигнальных путей, особенностями дегградации рецептора [13–15].

## Уровни RAGE у пациентов с бронхиальной астмой

Следует отметить, что исследования уровней RAGE у пациентов с БА немногочисленны. Некоторые данные носят противоречивый характер. Большая часть исследований — обсервационные. В ряде исследо-

ваний изучение уровней RAGE проводилось среди групп детей, у которых предполагается преобладание аллергического варианта БА.

По данным ряда работ продемонстрировано снижение уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [32, 33]. В работе С.Ю.Терещенко и соавт. уровень сывороточного sRAGE был снижен только при неконтролируемой БА у обследованных детей, а также в группах обострения БА вне зависимости от статуса обострения, вызванного вирусной инфекцией либо аллергенами [34].

М.У.Ел-Сеифи et al. установлено, что у пациентов с БА и преобладанием нейтрофилов ( $> 2\%$  эозинофилов и  $\geq 40\%$  нейтрофилов) по данным цитологического анализа мокроты уровень sRAGE был ниже по сравнению с лицами, у которых выявлено  $> 2\%$  эозинофилов и  $< 40\%$  нейтрофилов [32]. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между уровнями sRAGE и величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>, %) [32].

Имеются и противоположные данные. Так, Y.Zhou et al. выявлено достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнями RAGE и ОФВ<sub>1</sub> (%), а также положительные корреляционные связи между уровнями RAGE и процентным содержанием нейтрофилов в индуцированной мокроте [35].

М.В.Суккар et al. установлено, что у пациентов с нейтрофильной БА уровни легочного sRAGE не определялись, в то время как при ненейтрофильной БА уровни sRAGE были почти идентичны значениям в контрольной группе [15]. Рассматривается снижение уровней sRAGE у пациентов с нейтрофильной БА с возможностью деградации или протеолиза рецептора [15].

J.T. Patregnani et al. у детей с БА в группе с высоким уровнем sRAGE в бронхоальвеолярной жидкости определялись более низкие уровни эозинофилов и IgE в сыворотке крови по сравнению с группой с низким уровнем sRAGE [17]. Значимая отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством эозинофилов и общим IgE показана М.У.Ел-Сеифи et al. [32].

Обращает на себя внимание проспективное исследование J.Magnier et al., по результатам которого показано, что средний уровень sRAGE в плазме крови не различался у здоровых детей и детей с БА, что могло быть связано с тем, что в группе детей с БА отмечалось контролируемое течение заболевания. Также выявлены особенности уровней sRAGE в плазме крови с рядом анамнестических факторов: sRAGE был значительно снижен при воздействии табака во время беременности матери, а также у детей, проживающих в квартирах, по сравнению с детьми, проживающими в домах [36].

T.Watanabe et al. сообщается, что среди пациентов с БА уровни в мокроте esRAGE были значимо выше у пациентов с БА, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Однако существенного повышения esRAGE, связанного с тяжестью БА, не выявлено [37].

Е.М.Алзаяднех et al. показано, что соотношение между esRAGE / RAGE у детей с БА было в 2 раза

выше, чем у здоровых детей, при этом уровни esRAGE существенно не различались между группами. Соотношение esRAGE / sRAGE в группе пациентов с неконтролируемой БА отрицательно коррелировало с оценкой по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (Asthma Control Test – АСТ) [33].

Y.Li et al. выявлено, что у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией и высоким риском развития БА уровень sRAGE в сыворотке крови был ниже по сравнению с таковой у пациентов подгруппы низкого риска развития БА. После ингаляции пульмикорта уровень sRAGE увеличился. Уровни sRAGE в сыворотке крови и фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) обратно коррелировали у детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией [38].

Представляет интерес наличие некоторых закономерностей у пациентов с БА при разных генетических вариантах RAGE. Так, Y.Lyu et al. показано, что уровни sRAGE были снижены у пациентов с нейтрофильной БА и повышены у пациентов с БА без нейтрофилии по сравнению со здоровыми лицами. При этом частота генотипов G82S различалась среди разных фенотипов БА: у больных с нейтрофильной БА с генотипами A/G или A/A уровень sRAGE был достоверно снижен по сравнению с генотипом G/G [14]. Также выявлено, что полиморфизмы Gly82Ser и -374 T/A в гене RAGE были ассоциированы с более низкими уровнями sRAGE в плазме крови [39].

В терапевтической стратегии, направленной на ось RAGE / лиганды, в литературных данных рассматривается ряд препаратов, которые включают ингибитор AGE (аминогуанидин), «разрыватель» поперечных сшивок AGE (алагебриум и родственные соединения), антиоксиданты, лекарственные препараты и натуральные вещества, обладающие свойствами против AGE / RAGE, такие как бисфосфонаты, статины, метформин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, пиридоксамин, аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин и витамины D и K, агонисты глюкагоноподобного пептида [10]. В частности, при приеме розувастатина значительно снижались уровни HMGB1 и RAGE в миокарде у крыс, получавших адриамицин [40].

В отношении перспектив терапии БА известно о клиническом исследовании ингаляционной формы, направленной на подавление экспрессии гена RAGE, которая приводит к дозозависимому снижению уровня sRAGE в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости [41].

## Заключение

Сведения о роли разных изоформ RAGE в патогенезе БА постепенно накапливаются. Большая часть работ в клинической практике посвящена исследованию уровней sRAGE. Дальнейшее изучение фундаментальных основ сигнализации RAGE при БА может служить предпосылкой для разработки новых подходов к терапии БА с использованием RAGE в качестве терапевтической мишени.

## Литература

- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.
- Brandt E., Lewkowich I. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 651–653. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
- Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 1994; (2): 48–51. Доступно на: [https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru\\_RU](https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru_RU)
- Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014; (6): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
- Иванов В.А., Рубеко Е., Сорокина Л.Н. и др. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинико-патогенетические особенности. *Врач*. 2016; (7): 36–38. Доступно на: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-11>
- Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме. *Университетский терапевтический вестник*. 2023; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006.
- Ullah M.A., Loh Z., Gan W.J. et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 440–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
- Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (1): 7–48. DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893.
- Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
- Asadiipooya K., Uy E. M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3 (10): 1799–1818. DOI: 10.1210/je.2019-00160.
- Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 40–49. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.03.012.
- Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy*. 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
- Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
- Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (3): 4131–4137. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
- Sukkar M.B., Wood L.G., Toozee M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 721–729. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
- Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
- Patregagni J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
- Serban A.I., Stanca L., Geicu O.I. et al. RAGE and TGF- $\beta$ 1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0152376. DOI: 10.1371/journal.pone.0152376.
- Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (5): 461–469. DOI: 10.14341/DM12784.
- Hilmenyuk T., Bellinghausen I., Heydenreich B. et al. Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology*. 2010; 129 (3): 437–445. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
- Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy*. 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
- Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
- Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2016; 65 (1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
- Medeiros M.L., Oliveira A.L., Mello G.C., Antunes E. Metformin counteracts the deleterious effects of methylglyoxal on ovalbumin-induced airway eosinophilic inflammation and remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9549. DOI: 10.3390/ijms24119549.
- Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
- Killian K.N., Kosanovich J.L., Lipp M.A. et al. RAGE contributes to allergen driven severe neutrophilic airway inflammation via NLRP3 inflammasome activation in mice. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1039997. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1039997.
- Yao L., Zhao H., Tang H. et al. The receptor for advanced glycation end products is required for  $\beta$ -catenin stabilization in a chemical-induced asthma model. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173: 2600–2613. DOI: 10.1111/bph.13539.
- Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
- Fan Y., Chen J., Zhu X. Effect of vitamin D on the HMGB1/RAGE pathway and adipokines levels in obese asthmatic mice. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 22 (3): 254–264. DOI: 10.18502/ijaai.v22i3.13053.
- Chen Y., Akirav E.M., Chen W. et al. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J. Immunol.* 2008; 181 (6): 4272–4278. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4272.
- Van Crombruggen K., Holtappels G., De Ruyck N. et al. RAGE processing in chronic airway conditions: involvement of *Staphylococcus aureus* and ECP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1515–1521.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.021.
- El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
- Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
- Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования как новый биомаркер бронхиальной астмы у детей: краткий обзор литературы и собственные данные. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF.
- Zhou Y., Jiang Y.Q., Wang W.X. et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (11): 1171–1174. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.016.
- Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE) in pediatric asthma: a prospective study in 68 children aged 7 years. *Appl. Sci.* 2022; 12 (12): 5926. DOI: 10.3390/app12125926.
- Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 519–525. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.
- Li Y., Wu R., Tian Y. et al. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2017; 35 (1): 33–37. DOI: 10.12932/AP0746.
- Birben E., Şahiner Ü.M., Kalaycı C.Ö. Determination of the effects of advanced glycation end products receptor polymorphisms and its activation on structural cell responses and inflammation in asthma.

*Turk. J. Med. Sci.* 2023; 53 (1): 160–170. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.

40. Zhang H., Lu X., Liu Z., Du K. Rosuvastatin reduces the pro-inflammatory effects of adriamycin on the expression of HMGB1 and RAGE in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (6): 3415–3423. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3928.
  41. O'Carroll M.R., Huetsch J.C., Hamilton J. et al. A first-in-human study of ARO-RAGE, a novel inhaled RNA-interference therapy for asthma. Thematic poster session. 2024; 209: A1376. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2024.209.1\_MeetingAbstracts.A1376.
- Поступила: 24.05.24**  
**Принята к печати: 23.09.24**
- ## References
1. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. [Searching the truth: what is bronchial asthma?]. *Pulmonologiya.* 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18 (in Russian).
  2. Brandt E., Lewkowich I. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (3): 651–653. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
  3. Kolychev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseev G.B. [Insulin-receptor interactions in bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 1994; (2): 48–51. Available at: [https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru\\_RU](https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3585/2953?locale=ru_RU) (in Russian).
  4. Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineev V.N. et al. [Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism?]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107 (in Russian).
  5. Ivanov V.A., Rubeko E., Sorokina L.N. et al. [Asthma in combination with type 2 diabetes mellitus: clinical and pathogenetic features]. *Vrach.* 2016; (7): 36–38. Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-07-11> (in Russian).
  6. Mineev V.N., Sorokina L.N. [Protein glycation phenomenon in bronchial asthma]. *Universitetskij terapevticheskiy vestnik.* 2023; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006 (in Russian).
  7. Ullah M.A., Loh Z., Gan W.J. et al. Receptor for advanced glycation end products and its ligand high-mobility group box-1 mediate allergic airway sensitization and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 440–450. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1035.
  8. Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. [Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2020; 22 (1): 7–48. DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893 (in Russian).
  9. Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy.* 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
  10. Asadipooya K., Uy E. M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3 (10): 1799–1818. DOI: 10.1210/je.2019-00160.
  11. Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 23: 40–49. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.03.012.
  12. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy.* 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
  13. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
  14. Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (3): 4131–4137. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
  15. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 721–729. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
  16. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
  17. Patregnani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel).* 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
  18. Serban A.I., Stanca L., Geicu O.I. et al. RAGE and TGF- $\beta$ 1 cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0152376. DOI: 10.1371/journal.pone.0152376.
  19. Gavrilova A.O., Severina A.S., Shamhalova M.Sh., Shestakova M.V. [The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy]. *Sakharnyy diabet.* 2021; 24 (5): 461–469. DOI: 10.14341/DM12784 (in Russian).
  20. Hilmenyuk T., Bellinghausen I., Heydenreich B. et al. Effects of glycation of the model food allergen ovalbumin on antigen uptake and presentation by human dendritic cells. *Immunology.* 2010; 129 (3): 437–445. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03199.x.
  21. Smith P.K., Venter C., O'Mahony L. et al. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front. Allergy.* 2023; 4: 1148181. DOI: 10.3389/falgy.2023.1148181.
  22. Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
  23. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2016; 65 (1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
  24. Medeiros M.L., Oliveira A.L., Mello G.C., Antunes E. Metformin counteracts the deleterious effects of methylglyoxal on ovalbumin-induced airway eosinophilic inflammation and remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9549. DOI: 10.3390/ijms24119549.
  25. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
  26. Killian K.N., Kosanovich J.L., Lipp M.A. et al. RAGE contributes to allergen driven severe neutrophilic airway inflammation via NLRP3 inflammasome activation in mice. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1039997. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1039997.
  27. Yao L., Zhao H., Tang H. et al. The receptor for advanced glycation end products is required for  $\beta$ -catenin stabilization in a chemical-induced asthma model. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173: 2600–2613. DOI: 10.1111/bph.13539.
  28. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
  29. Fan Y., Chen J., Zhu X. Effect of vitamin D on the HMGB1/RAGE pathway and adipokines levels in obese asthmatic mice. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 22 (3): 254–264. DOI: 10.18502/ijaa.v22i3.13053.
  30. Chen Y., Akirav E.M., Chen W. et al. RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation. *J. Immunol.* 2008; 181 (6): 4272–4278. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4272.
  31. Van Crombruggen K., Holtappels G., De Ruyck N. et al. RAGE processing in chronic airway conditions: involvement of Staphylococcus aureus and ECP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (6): 1515–1521.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.021.
  32. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
  33. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy.* 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
  34. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [Soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) as a new biomarker of asthma in children: a brief review of the literature and our own findings]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF (in Russian).
  35. Zhou Y., Jiang Y.Q., Wang W.X. et al. HMGB1 and RAGE levels in induced sputum correlate with asthma severity and neutrophil percentage. *Hum. Immunol.* 2012; 73 (11): 1171–1174. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.016.
  36. Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble receptor of advanced glycation end products (sRAGE) in pediatric asthma: a prospective

- study in 68 children aged 7 years. *Appl. Sci.* 2022; 12 (12): 5926. DOI: 10.3390/app12125926.
37. Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir. Med.* 2011; 105 (4): 519–525. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.
  38. Li Y., Wu R., Tian Y. et al. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2017; 35 (1): 33–37. DOI: 10.12932/AP0746.
  39. Birben E., Şahiner Ü.M., Kalayci C.Ö. Determination of the effects of advanced glycation end products receptor polymorphisms and its activation on structural cell responses and inflammation in asthma. *Turk. J. Med. Sci.* 2023; 53 (1): 160–170. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.
  40. Zhang H., Lu X., Liu Z., Du K. Rosuvastatin reduces the pro-inflammatory effects of adriamycin on the expression of HMGB1 and RAGE in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42 (6): 3415–3423. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3928.
  41. O'Carroll M.R., Huetsch J.C., Hamilton J. et al. A first-in-human study of ARO-RAGE, a novel inhaled RNA-interference therapy for asthma. Thematic poster session. 2024; 209: A1376. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2024.209.1\_MeetingAbstracts.A1376.

Received: May 24, 2024

Accepted for publication: September 23, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Сорокина Лада Николаевна** – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-98; e-mail: lada\_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

**Lada N. Sorokina**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-98; e-mail: lada\_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

**Минеев Валерий Николаевич** – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

**Valery N. Mineev**, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: vnmineev@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

**Павлова Анастасия Сергеевна** – ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-98; e-mail: pavast02@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

**Anastasiia S. Pavlova**, Assistant, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-98; e-mail: pavast02@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

**Трофимов Василий Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

**Vasily I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

### Участие авторов

**Сорокина Л.Н.** – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме

**Минеев В.Н.** – обзор публикаций по теме, анализ и интерпретация данных

**Павлова А.С.** – обзор публикаций по теме, написание текста рукописи

**Трофимов В.И.** – проверка содержания, утверждение рукописи для публикации

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

### Authors Contribution

**Sorokina L.N.** – development of the research design, review of publications

**Mineev V.N.** – review of publications, analysis and interpretation of the data

**Pavlova A.S.** – review of publications, writing the text of the article

**Trofimov V.I.** – verification of the content, approval of the article for publication

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

# Остеохондропластическая трахеобронхопатия: современные методы диагностики

И.С.Маменко<sup>1</sup> , И.В.Васильев<sup>1</sup>, И.В.Викулова<sup>1</sup>, Т.А.Новицкая<sup>1,2</sup>, А.Д.Ушков<sup>1</sup>, П.К.Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

## Резюме

Остеохондропластическая трахеобронхопатия (*tracheobronchopathia osteochondroplastica*) (ОХП ТБП) — редкое доброкачественное заболевание трахеи и крупных бронхов неизвестной этиологии, которое характеризуется разрастанием хряща и / или кости в подслизистом слое с разной степенью сужения просвета. В связи с неспецифической симптоматикой и низкой осведомленностью врачей данное заболевание длительное время может оставаться недиагностированным. **Целью** работы являлись демонстрация клинического наблюдения и обзор литературы по современным методам диагностики ОХП ТБП. **Заключение.** По данным клинического наблюдения и обзора литературы подтверждено, что основными методами, благодаря которым возможно заподозрить и верифицировать ОХП ТБП, являются компьютерная томография органов грудной клетки и бронхоскопия с биопсией. Дополнительным методом исследования для исключения онкологической патологии и сопутствующего трахеобронхиального амилоидоза может служить конфокальная лазерная эндомикроскопия.

**Ключевые слова:** остеохондропластическая трахеобронхопатия (*tracheobronchopathia osteochondroplastica*), компьютерная томография, бронхоскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** У пациентки, данные которой использованы в приведенном клиническом наблюдении, получено письменное добровольное информированное согласие.

© Маменко И.С. и соавт., 2025

Для цитирования: Маменко И.С., Васильев И.В., Викулова И.В., Новицкая Т.А., Ушков А.Д., Яблонский П.К. Остеохондропластическая трахеобронхопатия: современные методы диагностики. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 102–109. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-102-109

# Osteochondroplastic tracheobronchopathy: modern diagnostic methods

Igor S. Mamenko<sup>1</sup> , Igor V. Vasilev<sup>1</sup>, Irina V. Vikulova<sup>1</sup>, Tatiana A. Novitskaya<sup>1,2</sup>, Alexey D. Ushkov<sup>1</sup>, Piotr K. Yablonskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute: Ligovsky pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation: Universitetskaya Naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

Osteochondroplastic tracheobronchopathy (*tracheobronchopathia osteochondroplastica*) is a rare benign disease of the trachea and large bronchi of unknown etiology. It is characterized by an overgrowth of cartilage and/or bone in the submucosal layer with varying degrees of narrowing of the lumen. Due to the nonspecific symptoms and low awareness among doctors, this disease may remain undiagnosed for a long time. **The aim** of the study was to present a clinical case and a review of the literature on modern methods of diagnosis of osteochondroplastic tracheobronchopathy. **Conclusion.** The above clinical case and the literature review confirm that the main methods to suspect and verify osteochondroplastic tracheobronchopathy are computed tomography of the chest organs and bronchoscopy with biopsy. Confocal laser endomicroscopy can serve as an additional research method to exclude oncopathology and concomitant tracheobronchial amyloidosis.

**Key words:** osteochondroplastic tracheobronchopathy (*tracheobronchopathia osteochondroplastica*), computed tomography, bronchoscopy, confocal laser endomicroscopy.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Ethical expertise.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient whose data was used in the above clinical case.

© Mamenko I.S. et al., 2025

For citation: Mamenko I.S., Vasilev I.V., Vikulova I.V., Novitskaya T.A., Ushkov A.D., Yablonskiy P.K. Osteochondroplastic tracheobronchopathy: modern diagnostic methods. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 102–109 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-102-109

Остеохондропластическая трахеобронхопатия (*tracheobronchopathia osteochondroplastica*) (ОХП ТБП) – редкое доброкачественное заболевание трахеи и крупных бронхов неизвестной этиологии, характеризующееся разрастанием хряща и / или кости в подслизистом слое с разной степенью сужения просвета [1–3]. Изменения обычно множественные в виде бугорков размерами 1–10 мм в области хрящевых полуколец трахеи и бронхов, не затрагивают мембранозную стенку [3, 4]. По последним данным описано около 600 случаев этого заболевания, а заболеваемость в популяции составляет примерно 0,09 % [3, 5].

В связи с неспецифической симптоматикой и низкой осведомленностью врачей о данном заболевании ОХП ТБП часто не диагностируется вовремя, что не позволяет своевременно назначить лечение [4, 6, 7].

Целью работы явились демонстрация клинического наблюдения и обзор литературы по современным методам диагностики ОХП ТБП.

### Клиническое наблюдение

Пациентка К. 62 лет в мае 2023 г. обратилась к пульмонологу Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России) с жалобами на кашель с трудноотделяемой желтой мокротой, возникший после диагностической операции по поводу подслизистых образований желудка. Из анамнеза известно, что хронический кашель беспокоит периодически > 10 лет. С детства – хронический ринит, рецидивирующие синуситы, anosmia > 20 лет. По данным выполненной в хирургическом стационаре в апреле 2023 г. компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) описаны очаги фиброзного характера и двусторонняя эмфизема.

*При осмотре:* аускультативно – сухие рассеянные хрипы, при форсированном выдохе – проводные хрипы и кашель.

Назначены клинический анализ крови, бактериологический анализ мокроты с исследованием на чувствительность к антибактериальным препаратам, исследование функции внешнего дыхания с бронхолитическим препаратом, контроль КТ ОГК для исключения пневмонии.

*Общий анализ крови:*

- гемоглобин – 128 г / л;
- лейкоциты –  $8,99 \times 10^9$  (ранее –  $14 \times 10^9$ );
- нейтрофилы (абсолютное значение) – 6,33 (норма – до 4,8);
- тромбоциты –  $325 \times 10^9$ ;
- С-реактивный белок – 95.

*Общий анализ мокроты:*

- цвет – желто-зеленый;
- лейкоциты – 40–50 в поле зрения.

*Функция внешнего дыхания:*

- жизненная емкость легких – в пределах нормы;
- проходимость дыхательных путей в пределах нормы;
- проба с бронхолитическим препаратом (сальбутамол 400 мкг) – отрицательная (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 0,1 л; прирост форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) отсутствует);
- постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> – 3,03 л (141 %<sub>доп.</sub>);
- постбронходилатационное соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 109.

При просмотре врачом-пульмонологом по данным КТ ОГК от апреля 2023 г. в стенке грудного отдела трахеи и главных бронхов дополнительно выявлены множественные кальцинаты. При совместном просмотре с рентгенологом ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в стенке грудного отдела трахеи и главных бронхов (кроме мембранозной части) на внутренней поверхности определяются множественные кальцинаты, деформирующие их просвет (рис. 1). Измененная трахеальная и бронхиальная стенка утолщена до 5 мм. Просвет трахеи на этом фоне незначительно сужен до  $9,5 \times 14$  мм, левого главного бронха – до 11,5 мм. Бронхи 1–3-го порядка не изменены, проходимы. Отмечается утолщение стенок бронхов В9 и В7 правого легкого и В10 – левого легкого. В S9 правого легкого и S10 левого легкого определяются

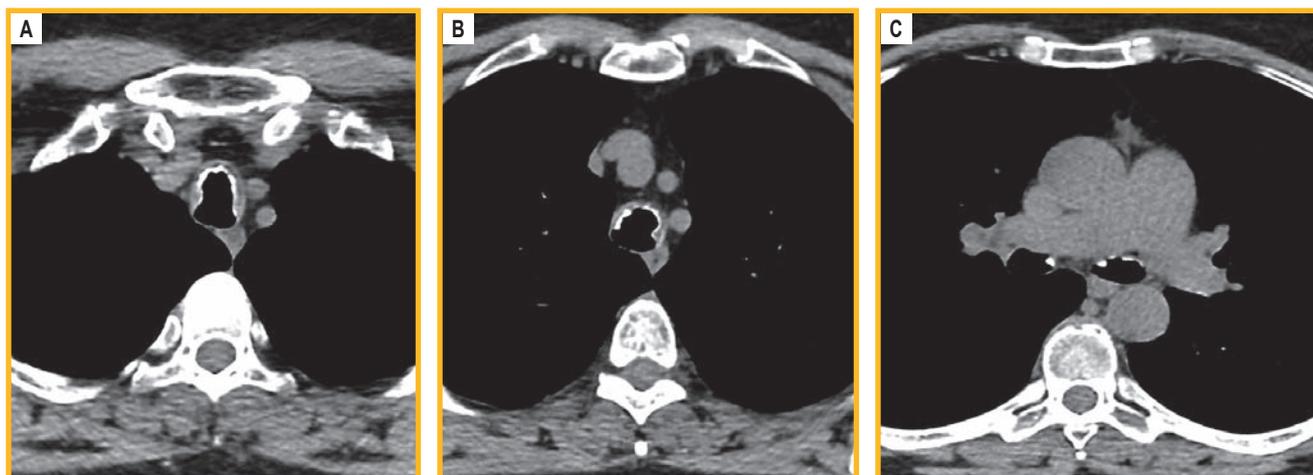


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в аксиальной плоскости и мягкотканом режиме на уровне трахеи (А, В) и главных бронхов (С). Определяется неравномерное узелковое утолщение стенки трахеи и главных бронхов с признаками кальцинации патологических узелков. Узелки выступают в просвет трахеи и бронхов. Задняя (мембранозная) часть стенки трахеи и бронхов при этом не изменена

Figure 1. Computed tomography of the chest organs in the axial plane and soft tissue mode at the level of the trachea (A, B) and main bronchi (C). An uneven nodular thickening of the walls of the trachea and main bronchi with signs of calcification of pathological nodules was found. The nodules protrude into the lumens of the trachea and bronchi. The posterior (membranous) part of the wall of the trachea and bronchi is unchanged

участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, расположенные перибронхиально. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Таким образом, выявлены характерные признаки ОХП ТБП. Пациентка направлена на диагностическую видеобронхоскопию с исследованием смывов из бронхов на кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии, посевом на анализаторе ВАСТЕС и посевом на неспецифическую флору, выполнена антибиотикограмма.

*По данным видеобронхоскопии:*

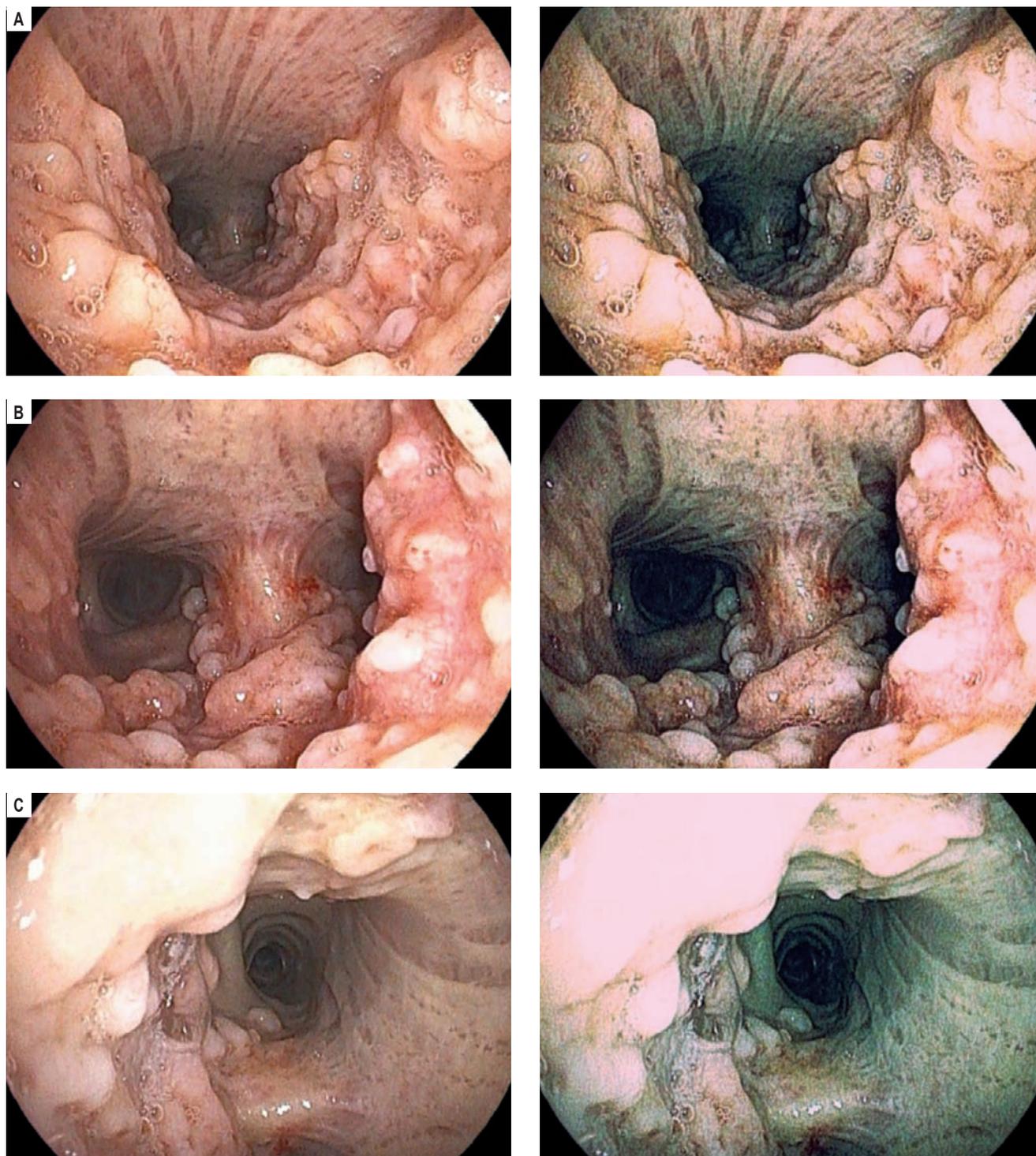
- начиная от II хрящевого полукольца трахеи – выраженные крупнобугристые плотные разрастания в области

хрящевых полуколец по передней и боковым стенкам, выступающие в просвет;

- бифуркация трахеи – также с деформацией хрящей (рис. 2А, В).

При инструментальной пальпации щипцами – разрастания костной плотности. Эндобронхиальный секрет – в умеренном количестве, слизистый, жидкий. Слева – хрящевые разрастания распространяются до середины левого главного бронха, справа – на правый главный бронх (рис. 2С, D). В долевых и сегментарных бронхах патологических признаков не выявлено.

В качестве дополнительного метода исследования для исключения амилоидоза, злокачественного процесса



Начало рис. 2. Окончание см. на стр. 105

Окончание рис. 2. Начало см. на стр. 104

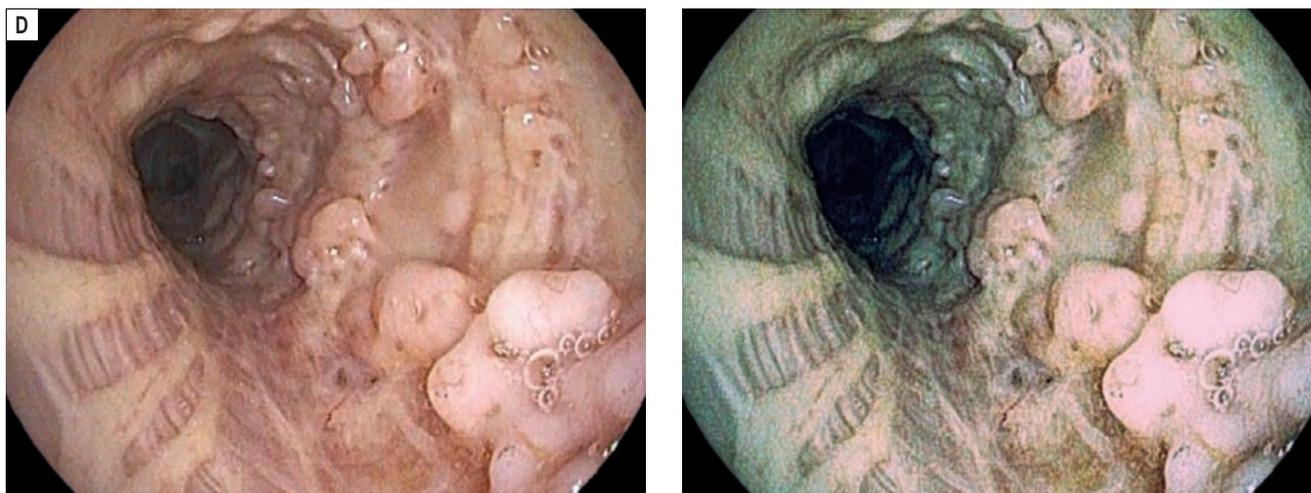


Рис. 2. Множественные сливающиеся косто-хрящевые узелки по передней и боковым стенкам трахеи (А), в области бифуркации (В), правого (С) и левого главного бронха (D), не затрагивающие мембранозную стенку при бронхоскопии в белом свете и в режиме *i-scan*

Figure 2. Multiple confluent bone cartilaginous nodules along the anterior and lateral walls of the trachea (A), in the bifurcation area (B), right (C) and left main bronchi (D), not affecting the membranous wall, during bronchoscopy in white light and in the *i-scan* mode

и других возможных заболеваний дыхательных путей, а также для исключения сходных изменений в легочной ткани решено выполнить конфокальную лазерную эндомикроскопию (КЛЭМ) трахеи, бронхов и легких с помощью системы *Cellvizio (Mauna Kea Technology)* [8]. Через инструментальный канал проведен зонд *Alveoflex* и подведен к стенке трахеи первоначально к визуально неизменной области. На КЛЭМ-изображениях отмечены эластические волокна (выявляются в норме в стенке бронха) (рис. 3А). Затем мини-зонд был подведен к зоне изменений, где отмечена КЛЭМ-картина с множественными ярко флюоресцирующими элементами и отсутствием волокон нормального бронхиального рисунка (рис. 3В). Из зоны наибольших изменений выполнена щипцовая биопсия. Также зонд был проведен дистальнее в зоны неизменной легочной ткани, где при КЛЭМ отмечена картина альвеол в норме (рис. 3С), а также в зоны «матового стекла» и консолидации, где отмечено утолщение и уплотнение эластических волокон, данных за патологические включения в легочной ткани не получено (рис. 3D). По данным КЛЭМ эндомикроскопических признаков, характерных для злокачественного процесса или трахеобронхиального амилоидоза, не отмечено.

По данным гистологического исследования (рис. 4) в полученном материале выявлены мелкие полиповидные фрагменты слизистой, представленные фиброзной тканью с костными пластинками и субэпителиальной воспалительной инфильтрацией, покрытые многорядным и цилиндрическим эпителием, поверхностные фрагменты эпителия. При окраске конго красным данных за амилоидоз не получено. Морфологическая картина соответствует ОХП ТБП.

Пациентке назначена симптоматическая терапия – муколитические, бронхолитические и антибактериальные препараты с учетом клинических, лабораторных и КТ-признаков пневмонии и бронхообструктивного синдрома. На фоне лечения отмечена положительная клиническая динамика, а при КТ ОГК-контроле – уменьшение участков уплотнения в легочной ткани, разрешение пневмонической инфильтрации.

В дальнейшем рекомендовано наблюдение пульмонолога, вакцинация пневмококковой вакциной, контроль КТ ОГК через 12 мес.

## Обсуждение

*Tracheobronchopathia osteochondroplastica* впервые описана при аутопсии *Rokitansky* в 1855 г., гистологическое описание впервые дано *Wilks* в 1857 г. [3]. Прижизненно диагноз установлен впервые в 1896 г. *Von Schroetter* при применении ларингального зеркала. Термин «остеопластическая трахеопатия» предложена *Achoff* (1910), затем *Landsberg* расширил это понятие, обозначив его как ОХП ТБП [9].

Этиология ОХП ТБП неизвестна, существуют различные теории о причинах ее развития: хроническое воспаление, перенесенный туберкулез, химическое и механическое раздражение дыхательных путей, дегенеративные и метаболические изменения стенки трахеи и бронхов, исход первичного амилоидоза органов дыхания, врожденные аномалии развития хрящевой ткани, наследственные факторы [1, 10]. Предполагается, что возникновение заболевания связано с нарушением структуры эластических волокон стенки трахеи, метаплазией эластических волокон в эластический хрящ с последующей оссификацией, узелковым разрастанием хрящевой ткани трахеи и бронхов [1].

Данная патология наиболее часто выявляется в возрасте старше 60 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [1, 6], может протекать бессимптомно или иметь неспецифические проявления: кашель (54–66 % случаев), затруднение выдоха (53 %), кровохарканье (20–60 %), стридорозное дыхание (9–30 %) [1, 6, 11].

Для диагностики ОХП ТБП рентгенография обычно малоинформативна, в некоторых случаях при прогрессировании заболевания на рентгенограмме ОГК

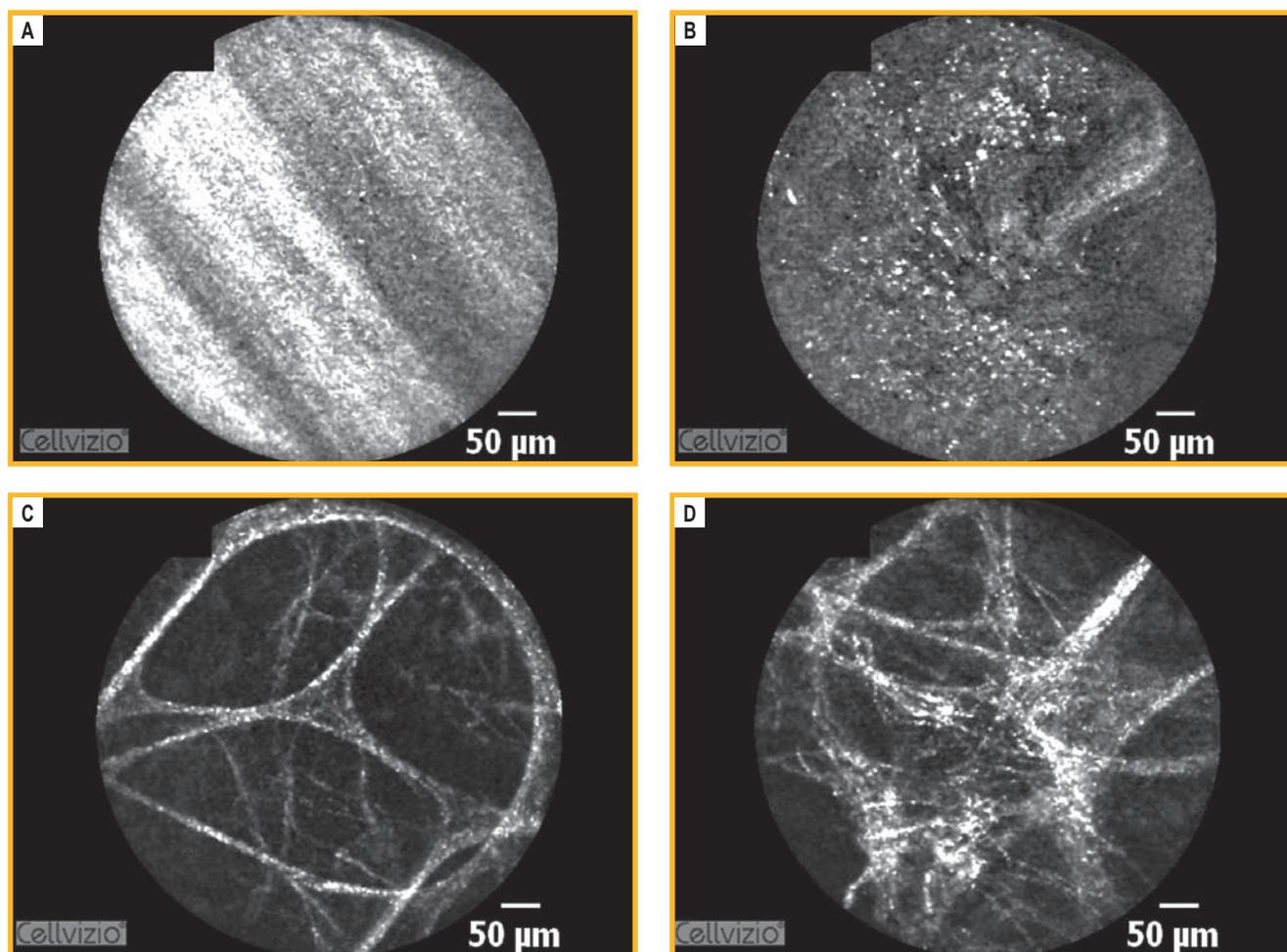


Рис. 3. Конфокальная лазерная эндомикроскопия бронхиальной стенки и легкого: А – норма; В – в области костно-хрящевых узелков отсутствуют эластические волокна, визуализируются мелкие ярко флюоресцирующие включения; С – зоны неизменной легочной ткани с нормальным альвеолярным рисунком; D – зона уплотнений в легочной ткани с утолщением и увеличенной плотностью эластических волокон

Figure 3. Confocal laser endomicroscopy of the bronchial wall and lung: A, normal; B, no elastic fibers in the area of the osteochondral nodules; small brightly fluorescent inclusions; C, areas of unchanged lung tissue with a normal alveolar pattern; D, area of compaction in the lung tissue with thickening and increased density of elastic fibers

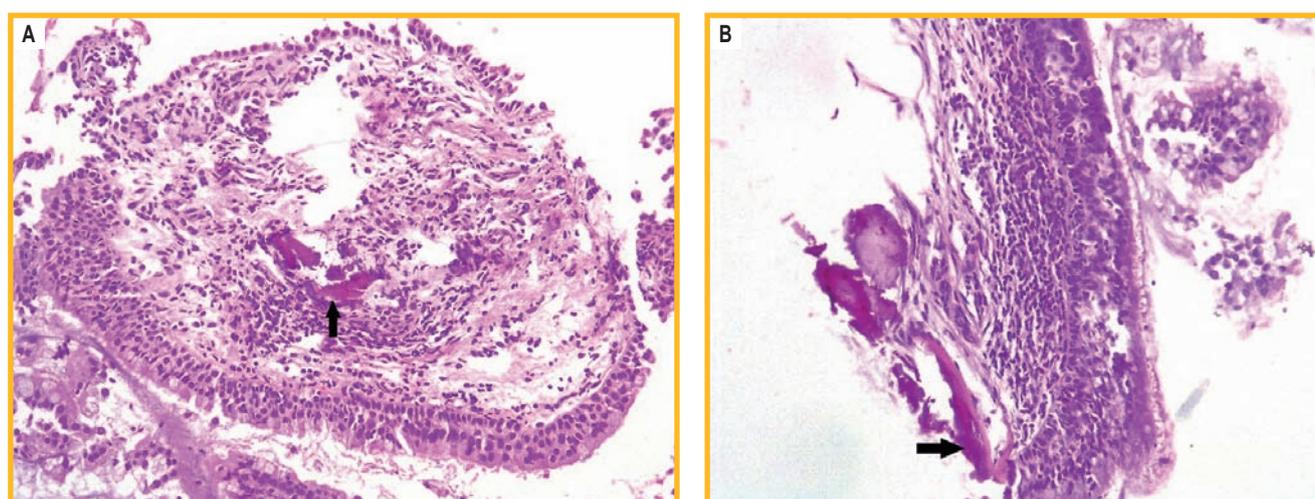


Рис. 4. Гистологическая картина остеохондропластической трахеобронхопатии: А, В – в стенке бронха определяются костные пластинки (черная стрелка) и субэпителиальная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$

Figure 4. Histological picture of osteochondroplastic tracheobronchopathy: A, B – bone plates (black arrow) and subepithelial inflammatory infiltration were found in the bronchial wall; hematoxylin and eosin staining;  $\times 200$

может отмечаться сужение или смещение трахеи с неровным контуром ее стенки [2].

Основным неинвазивным способом диагностики является КТ ОГК, при которой по ходу трахеи и бронхов определяются цепочки дисковидных включений хрящевой ткани с кальцификацией или без таковой, деформация и сужение бронхов [6, 8, 10]. На основе данных КТ ОГК возможно выполнение виртуальной бронхоскопии и 3D-реконструкции для лучшей визуализации трахеи и бронхов, имеющих характерный вид «булыжной мостовой» [6, 12].

«Золотым стандартом» в диагностике ОХП ТБП является диагностическая бронхоскопия или видео-бронхоскопия [1–4, 10]. При осмотре определяются белесоватые твердые костно-хрящевые узелки на передней и боковых стенках трахеи и бронхов, затем они приобретают сталактитоподобный вид или «сада камней», «булыжной мостовой» [1, 6, 9]. Чаще поражаются нижние  $\frac{2}{3}$  трахеи и крупные бронхи, при этом изолировано в трахее ОХП ТБП наблюдается в 60–80 % случаев, только в бронхах – в 5–15 %, одновременно в трахее и бронхах – в 15–50 %, гортань может вовлекаться в процесс до 24 % случаев, может быть сочетание с амилоидозом трахеи и бронхов – в 13 % случаев [1, 3, 6]. *H. Dutau* и *A.I. Musani* (2004) предложена эндоскопическая классификация степени поражения дыхательных путей:

- рассеянная форма (несколько узлов с большими участками нормальной слизистой оболочки между ними);
- диффузная форма (многочисленные узелки, покрывающие всю слизистую, без участков нормальной слизистой);
- сливная форма (слияние соседних очагов, которое приводит к серьезному нарушению дыхания в результате механического препятствия) [11].

*Y. Zhu et al.* в 2014 г. предложена классификация, основанная на бронхоскопических и гистологических данных по стадиям:

- стадия I (ранняя) – разбросанные, похожие на бляшки желто-беловатые инфильтраты, содержащие воспалительные и иногда хрящевые клетки;
- стадия II (промежуточная) – диффузные хрящевые узелки и спиккулы, выступающие в просвет, обычно описываемые как «булыжная мостовая» или «сталактитовая пещера»;
- стадия III (тяжелая) – деформированная, ригидная трахеальная стенка, вызывающая сужение и даже обструкцию просвета, гистологически определяются костные пластинки, содержащие элементы костного мозга [9].

Важный вопрос, заслуживающий обсуждения, – необходимость выполнения биопсии при обнаружении эндоскопических признаков ОХП ТБП. Указывается, что эндоскопическая картина ОХП ТБП достаточно патогномонична и биопсия не требуется, тем более что костно-хрящевые узелки очень твердые и зачастую бывает достаточно сложно взять образцы ткани с помощью стандартных щипцов [2, 6, 9]. Однако *A. Nair et al.* (2024) показано, что у 38 % пациентов, у которых выполнена бронхоскопическая

биопсия очагов ОХП ТБП, по результатам биопсии выявлена альтернативная этиология заболевания, что привело к изменению плана лечения у всех этих пациентов [13]. Авторы данной работы поддерживают точку зрения о необходимости выполнения биопсии при подозрении на данную патологию для выявления сопутствующих заболеваний или исключения онкопатологии [10, 13].

*R. Newton et al.* в 2010 г. впервые опубликована научная статья о применении КЛЭМ в диагностике ОХП ТБП. Показано, что КЛЭМ-картина узловых разрастаний при ОХП ТБП представляет собой пятнистую ярко аутофлуоресцирующую подслизистую оболочку без признаков здоровой базальной мембраны с поперечными волокнами [14]. КЛЭМ-исследование в приведенном клиническом наблюдении является вторым случаем, описанным в мировой научной литературе при ОХП ТБП. КЛЭМ-картина в обоих случаях имела идентичные характерные эндомикроскопические признаки, что в дальнейшем, возможно, позволит не прибегать к выполнению биопсии.

Прогноз ОХП ТБП в большинстве случаев благоприятный, однако описаны случаи быстрого прогрессирования заболевания с сужением дыхательных путей и развитием дыхательной недостаточности [4, 7, 11]. При лечении таких пациентов требуется выполнение лечебной ригидной бронхоскопии с механическим удалением разрастаний с помощью щипцов (лазера, криотерапии) или установки стента [2, 10, 14]. В некоторых ситуациях выполняется оперативное лечение в объеме резекции гортани, трахеи, иногда при длительной обструкции бронхов и ателектазе – резекция легкого [2, 4]. Консервативная терапия обычно включает в себя антибактериальные препараты при развитии инфекций нижних дыхательных путей, мукокорректоры, бронхолитические препараты, средства для подавления кашля [2, 3, 6]. Описан значительный положительный эффект при применении ингаляционных глюкокортикостероидов на I и II стадиях заболевания, предположительно из-за их влияния на хондроциты и воспалительные клетки, уменьшения метаплазии базальных клеток [9].

## Заключение

По данным клинического наблюдения еще раз продемонстрировано, что такое заболевание, как ОХП ТБП, длительное время может оставаться недиагностированным при низкой распространенности заболевания по причине неспецифических симптомов, недостаточной осведомленности врачей о характерных для данного заболевания КТ-картине и эндоскопических признаках.

По результатам приведенного клинического наблюдения и обзора литературы подтверждено, что основными методами, которые позволяют заподозрить и верифицировать ОХП ТБП, являются КТ ОГК и видеобронхоскопия с биопсией. КЛЭМ может служить дополнительным методом исследования для исключения сопутствующего трахеобронхиального амилоидоза и онкологической патологии.

## Литература

1. Черняев А.Л., Новиков Ю.К., Белевский А.С., Самсонова М.В. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. *Пульмонология*. 1994; (2): 79–81. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3593>
2. Porzezinska M., Janowicz A., Janowiak P. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – case report and literature review. *Pneumol. Alergol. Polska*. 2015; 83 (2): 135–139. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0021.
3. Liu Q., Hu Y., Lei M. et al. Clinical characteristics of tracheobronchopathia osteochondroplastica: a retrospective study of 33 patients. *Int. J. Gen. Med.* 2023; 16: 3447–3455. DOI: 10.2147/IJGM.S418394.
4. Şengül A.T., Büyükkarabacaka Y., Apaydına T. et al. Tracheobronchopatia osteochondroplastica case resulting with big airway obstruction. *J. Exp. Clin. Med.* 2018; 35 (3): 81–83. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/843926>
5. Guo R., Zhou M., Wei X. et al. Clinical characteristics of six cases of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Can. Respir. J.* 2020; 2020: 8685126. DOI: 10.1155/2020/8685126.
6. García C.A., Sangiovanni S., Zúñiga-Restrepo V. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – clinical, radiological, and endoscopic correlation: case series and literature review. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020; 8: 2324709620921609. DOI: 10.1177/2324709620921609.
7. Волкова Л.И., Падеров Ю.М., Вильданова Л.П. Остеохондропластическая трахеобронхопатия: клинко-морфологическое наблюдение. *Пульмонология*. 2006; 16 (1): 117–118. Доступно на <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1425/1524>
8. Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А. и др. Прижизненная конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике диссеминированных заболеваний легких (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский альянс*. 2018; (2): 61–86. Доступно на: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720>
9. Zhu Y., Wu N., Huang H.D. et al. A clinical study of tracheobronchopathia osteochondroplastica: findings from a large Chinese cohort. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102068. DOI: 10.1371/journal.pone.0102068.
10. Катков А.Н., Бражевский С.В., Супрунов А.Д. и др. Остеохондропластическая трахеобронхопатия (клинический случай). *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2017; 72 (2): 61–64. Доступно на: [http://zdravdv.ipkz.ru/images/PDF/ZDV/2017/\\_2\\_2017.pdf](http://zdravdv.ipkz.ru/images/PDF/ZDV/2017/_2_2017.pdf)
11. Dutau H., Musani A.I. Treatment of severe tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2004; 11 (3): 182–185. DOI: 10.1097/01.lab.0000131026.05007.34.
12. Котляров П.М., Нуднов Н.В., Егорова Е.В. Мультиспиральная компьютерно-томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэктатической болезни и остеохондропластической бронхопатии. *Пульмонология*. 2014; (4): 64–68 DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-64-68.
13. Nair A. A., Gupta, R., Irodi A. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – to biopsy or not to biopsy? A relook at the rare disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2024. 31 (1): 57–62. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000931.
14. Newton R., Kemp S., Zoumot Z. et al. An unusual case of haemoptysis. *Thorax*. 2010, 65 (4): 309–353. DOI: 10.1136/thx.2009.129890.

Поступила: 12.05.24  
Принята к печати: 14.06.24

## References

1. Chernyaev A.L., Novikov Yu.K., Belevsky A.S., Samsonova M.V. [Osteochondroplastic tracheobronchopathy]. *Pul'monologiya*. 1994; (2): 79–81 Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3593> (in Russian).
2. Porzezinska M., Janowicz A., Janowiak P. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – case report and literature review. *Pneumol. Alergol. Polska*. 2015; 83 (2): 135–139. DOI: 10.5603/PiAP.2015.0021.
3. Liu Q., Hu Y., Lei M. et al. Clinical characteristics of tracheobronchopathia osteochondroplastica: a retrospective study of 33 patients. *Int. J. Gen. Med.* 2023; 16: 3447–3455. DOI: 10.2147/IJGM.S418394.
4. Şengül A.T., Büyükkarabacaka Y., Apaydına T. et al. Tracheobronchopatia osteochondroplastica case resulting with big airway obstruction. *J. Exp. Clin. Med.* 2018; 35 (3): 81–83. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/843926>
5. Guo R., Zhou M., Wei X. et al. Clinical characteristics of six cases of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Can. Respir. J.* 2020; 2020: 8685126. DOI: 10.1155/2020/8685126.
6. García C.A., Sangiovanni S., Zúñiga-Restrepo V. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – clinical, radiological, and endoscopic correlation: case series and literature review. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2020; 8: 2324709620921609. DOI: 10.1177/2324709620921609.
7. Volkova L.I., Paderov Yu.M., Vildanova L.P. [Osteochondroplastic tracheobronchopathy: clinical and morphological features. Case report]. *Pul'monologiya*. 2006. 16 (1): 117–118. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1425/1524> (in Russian).
8. Mamenko I.S., Vasil'ev I.V., Tabanakova I.A. et al. [Intravital confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of disseminated lung diseases (literature review and own data)]. *Meditsinskiy al'yans*. 2018; (2): 61–68 Available at: <http://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/162/720> (in Russian).
9. Zhu Y., Wu N., Huang H.D. et al. A clinical study of tracheobronchopathia osteochondroplastica: findings from a large Chinese cohort. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102068. DOI: 10.1371/journal.pone.0102068.
10. Katkov A.N., Brazhevsky S.V., Suprunova A.D. et al. [Osteochondroplastic tracheobronchopathy (clinical case)]. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*. 2017; 72 (2): 61–64. Available at: [http://zdravdv.ipkz.ru/images/PDF/ZDV/2017/\\_2\\_2017.pdf](http://zdravdv.ipkz.ru/images/PDF/ZDV/2017/_2_2017.pdf) (in Russian).
11. Dutau H., Musani A.I. Treatment of severe tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2004; 11 (3): 182–185. DOI: 10.1097/01.lab.0000131026.05007.34.
12. Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Egorova E.V. [Multidetector computed tomography with virtual bronchoscopy in patients with bronchiectasis or osteochondroplastic tracheobronchopathy]. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 64–68. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-64-68 (in Russian).
13. Nair A. A., Gupta, R., Irodi A. et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – to biopsy or not to biopsy? A relook at the rare disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2024. 31 (1): 57–62. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000931.
14. Newton R., Kemp S., Zoumot Z. et al. An unusual case of haemoptysis. *Thorax*. 2010, 65 (4): 309–353. DOI: 10.1136/thx.2009.129890.

Received: May 12, 2024  
Accepted for publication: June 14, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Маменко Игорь Сергеевич** – к. м. н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (SPIN: 6855-6086; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

**Igor S. Mamenko**, Candidate of Medicine, Endoscopist, Endoscopy Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 779-01-09; e-mail: dr.mamenko.is@gmail.com (SPIN: 6855-6086; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-8594>)

**Васильев Игорь Владимирович** – к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Интервенционная пульмонология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru (SPIN: 4257-1125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1503-6845>)

бургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (SPIN: 7179-7188; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

**Igor V. Vasilyev**, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Head of direction “Interventional pulmonology”, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (921) 993-93-49; e-mail: dr.vasilyev@gmail.com (SPIN: 7179-7188; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>)

**Викулова Ирина Владимировна** – врач-пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru (SPIN: 4257-1125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1503-6845>)

**Irina V. Vikulova**, Pulmonologist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (981) 896-33-41; e-mail: okhothiv@yandex.ru (SPIN: 4257-1125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1503-6845>)

**Новицкая Татьяна Александровна** — к. м. н., заведующая патоморфологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологии Медицинского Института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (SPIN: 2414-0069; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

**Tatiana A. Novitskaya**, Candidate of Medicine, Head of the Pathomorphological Department, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Associate Professor, Department of pathology, Medical Institute, Saint-Petersburg Federal State University, Ministry of Education and Sciences of Russian Federation; tel.: (904) 619-74-22; e-mail: nefertary2013@yandex.ru (SPIN: 2414-0069; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5137-5126>)

**Ушков Алексей Дмитриевич** — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (SPIN: 4675-1345; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

**Alexey D. Ushkov**, Radiologist, Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (951) 670-88-47; e-mail: doc.aleksey@gmail.com (SPIN: 4675-1345; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9405-8048>)

**Яблонский Петр Казимирович** — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по медицинской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; тел.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

**Petr K. Yablonskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthisiopulmonology Research Institute; Vice-Rector for Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State University”, Government of the Russian Federation; tel.: (921) 947-98-05; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>)

### Участие авторов

**Маменко И.С.** — разработка концепции и дизайн научной работы, написание статьи и ответственность за целостность всех частей статьи

**Васильев И.В.** — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

**Виколова И.В.** — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи

**Новицкая Т.А.** — сбор, анализ и интерпретация полученных данных

**Ушков А.Д.** — сбор, анализ и интерпретация полученных данных

**Яблонский П.К.** — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации

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

### Authors Contribution

**Mamenco I.S.** — development of the concept and design of the scientific paper, writing the article and accepting responsibility for the integrity of all parts of the article

**Vasilev I.V.** — analysis of the scientific paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

**Vikulova I.V.** — collection, analysis, and interpretation of the data, preparation of the article

**Novitskaya T.A.** — collection, analysis and interpretation of the data

**Ushkov A.D.** — collection, analysis, and interpretation of the data

**Yablonskiy P.K.** — analysis of scientific paper, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, approval of the final version of the article for publication

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

# Повреждение легких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI): диагноз исключения

С.А.Царькова<sup>1,2</sup>, И.В.Лещенко<sup>1,3,4</sup> ✉, А.И.Иванова<sup>2</sup>, В.Р.Липина<sup>5</sup>, Ж.А.Царева<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 город Екатеринбург»: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Нагорная, 48

<sup>3</sup> Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

<sup>5</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург»: 620134, Россия, Екатеринбург, ул. Решетская, 51

## Резюме

Повреждение легких, связанное с электронными сигаретами / вейпами (EVALI – *E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury*), является относительно новым заболеванием, сложным для дифференциальной диагностики, поскольку оно имитирует клинико-патологическую картину различных легочных заболеваний. В силу разнообразия описываемых в литературе клинических проявлений болезни необходимо рассматривать EVALI как диагноз исключения, что требует накопления и осмысления данных для разработки эффективных методов диагностики и ведения пациентов. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за подростком с поражением легких, связанным с потреблением вейпов (EVALI). **Заключение.** По данным клинического наблюдения вейп-ассоциированного повреждения легких у девочки 15 лет продемонстрирована значимость качественного сбора анамнеза болезни для своевременного установления правильного диагноза.

**Ключевые слова:** электронные сигареты, вейпинг, повреждение легких, подростки.

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

**Финансирование.** Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено на заседании Локального независимого этического комитета Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 город Екатеринбург». У родителей пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам педиатрического отделения старшего возраста Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 город Екатеринбург» и пульмонологического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург» за предоставленные клинико-лабораторные данные из истории болезни пациентки, рентгеновские снимки и результаты компьютерной томографии органов грудной клетки, необходимые для написания статьи.

© Царькова С.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Царькова С.А., Лещенко И.В., Иванова А.И., Липина В.Р., Царева Ж.А. Повреждение легких, связанное с потреблением электронных сигарет (EVALI): диагноз исключения. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 110–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4604

# E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury (EVALI): a diagnosis of exclusion

Sofya A. Tsarkova<sup>1,2</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>1,3,4</sup> ✉, Albina I. Ivanova<sup>2</sup>, Valentina R. Lipina<sup>5</sup>, Zhanna A. Tsareva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.11, Ekaterinburg”: ul. Nagornaya 48, Ekaterinburg, 620028, Russia

<sup>3</sup> Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>4</sup> Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

<sup>5</sup> State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.9, Ekaterinburg”: ul. Reshetskaya 51, Ekaterinburg, 620134, Russia

## Abstract

EVALI (e-cigarette or vaping product use-associated lung injury) is a relatively new disease with complex differential diagnosis, as it mimics the clinical and pathological picture of various pulmonary diseases. The diversity of clinical manifestations of the disease described in the literature necessitates for treating EVALI as a diagnosis of exclusion and requires accumulation and understanding of the data to develop effective methods for diagnosis and patient management. **The aim** of the work was to present a clinical observation of vaping-associated lung injury (EVALI) in an adolescent as a diagnosis of exclusion. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates vaping-associated lung injury in a 15-year-old girl and the importance of high-quality collection of medical history for timely and correct diagnosis.

**Key words:** electronic cigarettes, vaping, lung injury; adolescents.

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

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

**Ethical review.** The study was approved at a meeting of the Local Independent Ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.11, Ekaterinburg”. A written informed consent for publication was obtained from the parents and the patient.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the administration and staff of the senior pediatric department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.11, Ekaterinburg” and the pulmonology department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.9, Ekaterinburg” for providing the clinical and laboratory data from the patient’s medical history, the X-rays and computed tomography scans of the chest organs for this publication.  
© Tsarkova S.A. et al., 2025

For citation: Tsarkova S.A., Leshchenko I.V., Ivanova A.I., Lipina V.R., Tsareva Z.A. E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury (EVALI): a diagnosis of exclusion. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 110–117 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4604

Повреждение легких, связанное с электронными сигаретами (ЭС) / вейпами (EVALI — *E-cigarette, or Vaping, product use-Associated Lung Injury*), возникает в результате использования ЭС или вейпинга вдыхаемых никотиновых продуктов. EVALI впервые описано в литературе в 2019 г., его течение неспецифично и изначально проявляется кашлем и одышкой. Легочное повреждение, ассоциированное с ЭС / вейпами, может прогрессировать до интерстициального заболевания легких или приводить к повреждению легочной паренхимы с сопутствующим воспалением [1]. Особую опасность представляет курение вейпов в молодом возрасте, т. к. у подростков респираторная система все еще находится в процессе развития.

Распространенность использования ЭС является самой высокой среди молодых людей (в возрасте 18–24 лет) и снижается с возрастом [2]. На основании национального телефонного опроса 414 755 взрослых лиц в США, проведенного в рамках Системы наблюдения за поведенческими факторами риска (2021), установлено, что распространенность текущего и ежедневного использования ЭС составила 6,9 и 3,5 % соответственно. Однако 18,6 % молодых людей (в возрасте 18–24 лет) сообщили о текущем использовании ЭС, а > 9 % — о ежедневном их потреблении [3]. Так, по данным Национального института здравоохранения (*National Youth Tobacco Survey — NYTS, США*) распространенность текущего использования ЭС среди молодых людей в возрасте 18–24 лет в 2018–2021 гг. увеличилось с 7,6 до 11 % [4].

В России в 2019–2022 гг. наблюдался стойкий тренд снижения потребления курительного табака, включая сигареты, сигары, сигариллы, трубки и самокрутки. В 2021–2022 гг. увеличилось потребление ЭС, вейпов, содержащих никотин, а также электронных средств нагревания табака. Основной негативной тенденцией в 2022 г. стал резкий рост комбинированного потребления табачной и никотин-содержащей продукции, особенно среди молодежи. Наиболее популярной комбинацией у молодежи является потребление курительного табака, ЭС, вейпов и кальяна [5].

Увлечение вейпингом среди подростков отчасти обусловлено восприятием вейпинга как более безопасной альтернативы сигаретам, а также маркетинговыми стратегиями, ориентированными на подростков [6].

Последствия вейпинга для здоровья подростков усугубляются распространенностью вейпинга среди никогда не куривших лиц с последующим усугублением курения сигарет среди подростков, использующих вейпинг [7]. Несмотря на регулирование, ограничивающее продажу ароматизированных вейп-продуктов, по данным опроса, проведенного в 2020 г., показано, что старшеклассники по-прежнему преимущественно используют вейп-решения со вкусом фруктов, мяты, ментола и десертов [8].

В то время как большинство доступных данных касаются использования никотин-содержащих вейп-продуктов, по результатам недавнего метаанализа показано увеличение распространенности потребления продуктов, содержащих каннабис [9]. Потребление табачных изделий среди старшеклассников в США и Канаде по данным NYTS (2011–2022) показано на рис. 1 [8].

EVALI является относительно новым заболеванием со сложностями дифференциального диагноза, поскольку имитирует клинично-патологическую картину различных других легочных заболеваний. Так, при применении EVALI зарегистрированы следующие модели повреждения легких [10]:

- острая эозинофильная пневмония;
- липоидная пневмония;
- острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром;
- острый и подострый гиперчувствительный пневмонит;
- организирующая пневмония;
- диффузное альвеолярное кровоизлияние;
- респираторный бронхолит-ассоциированный пневмонит.

Следует помнить, что перечень представленных заболеваний может регистрироваться и без истории использования ЭС, следовательно, они должны рас-

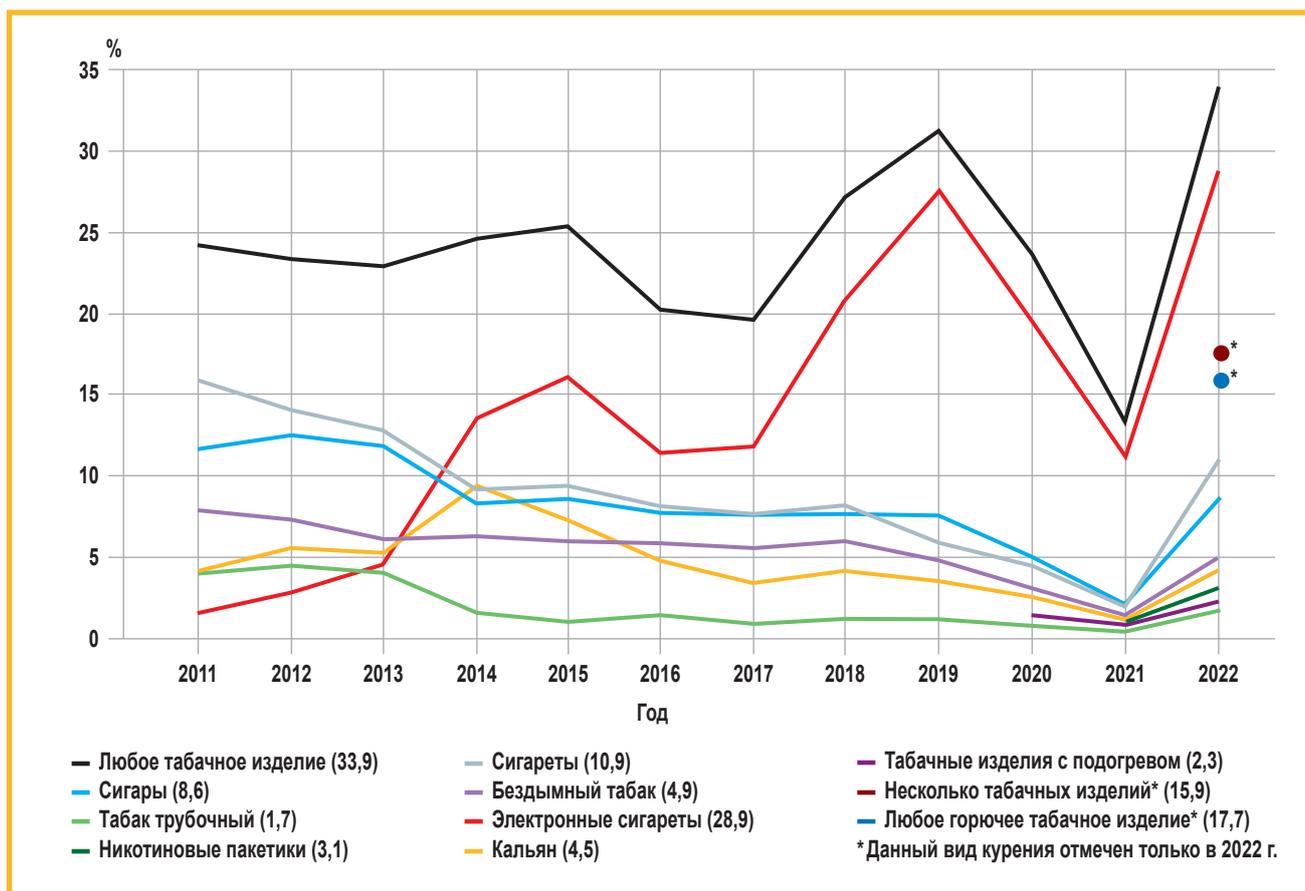


Рис. 1. Потребление табачных изделий среди старшеклассников США и Канады по данным NYTS в 2011–2022 гг.

Примечание. NYTS (National Youth Tobacco Survey) – Национальный институт здравоохранения.

Figure 1. Tobacco product use among high school students in the United States and Canada according to NYTS data, 2011 – 2022

смагиваться как возможная дифференциация в соответствующем клиническом контексте.

В отечественной литературе все чаще публикуются описания клинических наблюдений за подростками с повреждением легких, связанных с потреблением вейпов [11].

Актуальность данной работы определена разнообразием описываемых клинических проявлений болезни, что делает необходимым рассматривать EVALI как диагноз исключения и требует накопления и осмысления данных для разработки эффективных методов диагностики и ведения пациентов.

Целью данной работы явилась демонстрация клинического наблюдения поражения легких у подростка, связанного с потреблением вейпов (EVALI).

### Клиническое наблюдение

Девушка-подросток 15 лет 12.04.24 направлена в детскую городскую клиническую больницу врачом-аллергологом. При госпитализации предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке (подъем на 2-й этаж), сопровождающуюся чувством нехватки воздуха и затруднением дыхания, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, сухой непродуктивный кашель.

**Анамнез заболевания.** 05.02.24 отмечен подъем температуры тела 37,5 °С, диагноз острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Лечение симптоматическое. Через

1 нед. температура тела нормализовалась, отмечены жалобы на приступообразный сухой кашель, иногда с трудноотделяемой мокротой, одышка при физической нагрузке (ходьба по ровной местности). Через 1 мес. (04.03.24) – подъем температуры тела до 38,5 °С, сухой кашель, преимущественно в ночное время.

**Амбулаторное лечение:** имидазолилэтанамид пентандиолевой кислоты, небулизированный будесонид суспензия, пре-ноксдиазин.

По результатам иммуноферментного анализа крови (ИФА) на герпес-вирус выявлено повышение IgG к цитомегаловирусу, расценено как носительство цитомегаловируса.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) от 05.03.24 – патологических изменений в легких нет. 19.03.24 приступила к занятиям в школе. Сохранялась одышка при физической нагрузке, беспокоила утомляемость. 12.04.24 обратились к аллергологу по месту жительства в связи с обострением диагностированного ранее atopического дерматита. Аллергологом-иммунологом высказано предположение о миокардите (учитывая перенесенную в марте бактериальную инфекцию и одышку при нормальной температуре тела). При обследовании в амбулаторных условиях получены отрицательные результаты на новую коронавирусную инфекцию, респираторные вирусы и антитела к *Toxoplasma gondii*. Результат полимеразной цепной реакции мазка из носоглотки на коклюш – отрицательный.

**Анамнез жизни.** Проявления atopии с 6-месячного возраста, стоит на диспансерном учете с диагнозом аллергиче-

ский ринит, вызванный пыльцой растений. Атопический дерматит (2009). Аллергологическое обследование от 2013 г.:

- общий уровень IgE – 53,6 МЕ / л;
- ИФА на специфические IgE – умеренная реакция (218,6 КЕ / л) на говядину.

Остальные показатели ИФА на пищевые аллергены соответствовали референсным значениям.

**Диагноз:** аллергический конъюнктивит, аллергический ринит, поллиноз, риноконъюнктивальный синдром, перекрестная аллергия на косточковые, атопический дерматит.

В 2019–2020 гг. проведена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) водно-солевыми антигенами. В 2021–2023 гг. проводилась ежегодная АСИТ-терапия: сталораль «Аллерген пыльцы березы». С 22.01.24 начат 4-й курс АСИТ.

Вакцинирована по возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ; ветряная оспа (в возрасте 5 лет), острый бронхит, тубулоинтерстициальный нефрит, функциональные нарушения кишечника. Состоит на диспансерном учете у аллерголога и психиатра – F92.8 и тенденция к F60.4 (пограничное расстройство личности); проводится терапия антидепрессантами.

Операции, травмы, переливания препаратов крови, лечение гормонами отрицает.

**Наследственность:** у матери 38 лет – атопический дерматит, у отца 38 лет – гепатит В. Контакт с больными туберкулезом, венерическими заболеваниями отрицает.

При поступлении в стационар 12.04.24:

- витальные показатели – без отклонений от нормы;
- сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ ) при дыхании комнатным воздухом – 70 %;
- $SpO_2$  при дыхании увлажненным кислородом 2–3 л в минуту – 96 %;
- одышка по шкале BORG – 3 балла (умеренная). Получала кислородотерапию.

Состояние средней тяжести за счет дыхательной недостаточности (ДН), кислородная зависимость.

**Лабораторные и инструментальные данные от 13.04.24.**

Анализ крови:

- лейкоциты –  $9,2 \times 10^9$  / л;
- эозинофилы –  $1,17 \times 10^9$  / л;
- С-реактивный белок (СРБ) – 10,2 г / л.

Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовая тахикардия. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 113 в минуту.

Эхокардиография от 14.04.24: умеренное расширение аортального окна на уровне синусов Вальсальвы. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка (срединно-апикальные, апикальные). Удлинение створок митрального и трикуспидального клапанов сердца. Минимальная регургитация на трикуспидальном клапане.

ЭКГ от 15.04.24: синусовый ритм, ЧСС – 97–107 в минуту, тенденция к тахикардии. Данных за миокардит нет.

16.04.24 – сохраняется ДН ( $SpO_2$  на воздухе – 80 %).

17.04.24 проведен врачебный консилиум. Дополнительно к анамнезу установлено, что больная курила ЭС (вейпинг – с марта 2023 по апрель 2024 г.). Рекомендовано прекращение курения ЭС, продолжение оксигенотерапии под контролем  $SpO_2$ , назначены системные глюкокортикостероиды (сГКС), обследование на инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК от 18.04.24 (6-й день стационарного лечения) – 2-стороннее уплотнение паренхимы в виде внутридольковых участков матовости и консолидации с преобладанием в нижних долях. На фоне консолидации прослеживаются деформированные просветы мелких бронхов (рис. 2А, В).

**Установлен диагноз** вейп-ассоциированное интерстициальное повреждение легких. ДН II стадии гипоксемическая.

**Сопутствующий диагноз:** поллиноз. Риноконъюнктивальный синдром. Атопический дерматит. F92.8 и тенденция к F60.4 (пограничное расстройство личности). Синдром вегетативной дисфункции по смешанному типу. Дополнительная хорда левого желудочка. Минимальная регургитация на трикуспидальном клапане.

22.04.24. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в пульмонологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург». Продолжена оксигенотерапия по контролем  $SpO_2$ . Медикаментозная терапия: метилпреднизолон 0,5 мг / кг в сутки (24 мг в сутки) с последующим снижением суточной дозы, омепразол 20 мг в сутки, выполнение ре-

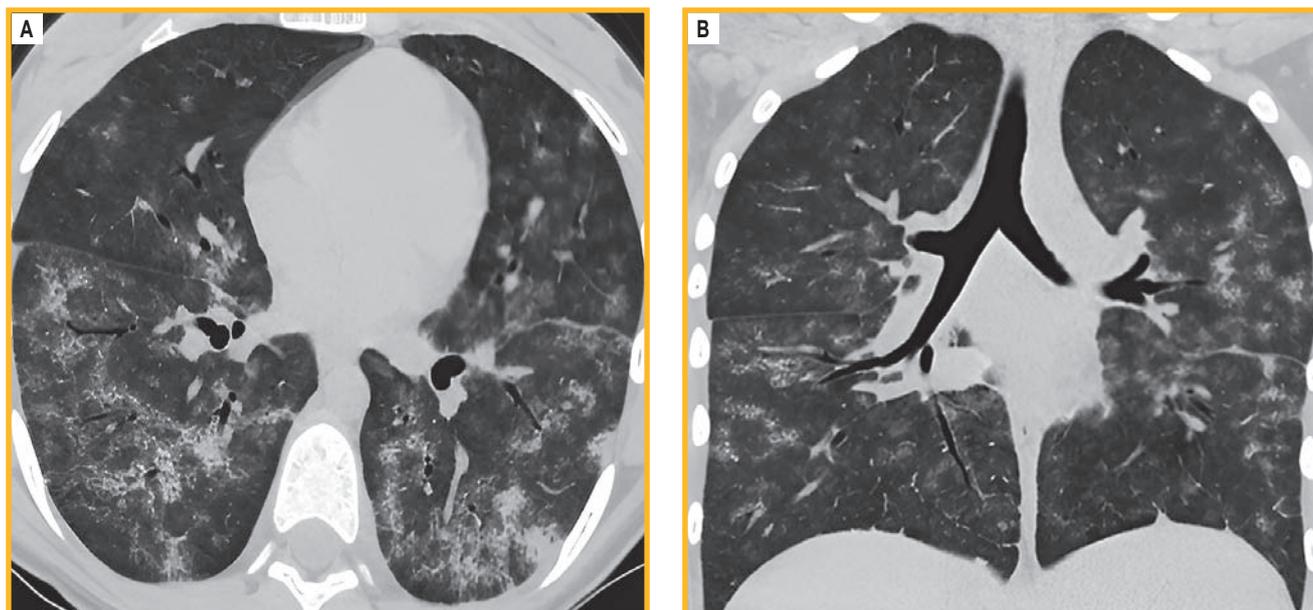


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки: А – аксиальный срез; В – коронарный срез  
Figure 2. Computed tomography of the chest organs: A – axial section; B – coronal section

комендаций психиатра. Получен отрицательный результат обследования на ВИЧ-инфекцию.

Результаты анализа крови на кислотно-щелочное состояние представлены в табл. 1.

13.05.24 (6 нед. стационарного лечения): жалоб не предъявляет. Одышка по аналоговой шкале BORG – 0,5 балла,  $SpO_2$  – 97 %, пульс – 112 в минуту, ЧДД – 18 в минуту; результаты 6-минутного шагового теста: дистанция – 488 м,  $SpO_2$  – 97 %, пульс – 123 в минуту, ЧДД – 18 в минуту.

Пациентка выписана домой.

**Рекомендовано:** категорический отказ от курения ЭС, гипоаллергенный быт, контроль над диффузионной способностью легких (ДСЛ) через 3 мес., контроль КТ ОГК – через 4 мес. Продолжить лечение сГКС: преднизолон 20 мг в сутки (однократно – утренняя доза) со снижением суточной дозы до полной отмены (продолжительность – 8 нед.), омега-3 20 мг в сутки (на время лечения сГКС).

В табл. 2 представлены результаты спирометрии в динамике во время стационарной и амбулаторной терапии и последующего наблюдения.

Результаты лечения: на фоне прекращения курения ЭС (вейпинг) зарегистрирована положительная динамика спирометрических показателей от умеренных нарушений (24.04.24) до нормальных значений (07.05.24) за счет нивелирования рестриктивных нарушений на фоне нормализации максимальной объемной скорости выдоха от 25 до 75 % форсированной жизненной емкости легких при отрицательном бронходилатационном тесте.

Показатели бодиплетизмографии и ДСЛ от 06.05.24 свидетельствовали о статической легочной гиперинфляции и тяжелом нарушении ДСЛ (диффузионная способность легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) – 38,9 %<sub>долж.</sub>) и положительной динамике до легкого нарушения от 02.08.24 ( $DL_{CO}$  – 61,1 %<sub>долж.</sub>).

КТ ОГК от 27.08.24 (через 19 нед. от начала стационарного лечения и амбулаторного лечения и наблюдения). Определяются в средней доле (IV сегмент) и слева в VIII сегменте участки матовости размерами  $\leq 10$  мм. В других отделах легких – без очагов и инфильтрации. Избыточности интерстициального компонента нет. Трахея и бронхи проходимы, не изменены. Плеврального выпота нет. Внутривидные лимфатические узлы не увеличены, без включений кальция. Легочный ствол и его ветви не расширены. Костные элементы и мягкие ткани грудных стенок не изменены. В грудном отделе позвоночника деструктивных изменений нет.

**Заключение:** диффузное поражение легких по типу альвеолита, выраженная положительная динамика по сравнению с данными КТ ОГК от 18.04.24 (рис. 3).

## Обсуждение

По данным клинического наблюдения за девочкой 15 лет с вейп-ассоциированным повреждением легких продемонстрированы значимость качественного сбора анамнеза болезни для своевременного установления

**Таблица 1**  
**Анализ крови на кислотно-щелочное состояние (капиллярная кровь)**  
**Table 1**  
**Blood test for acid-base balance (capillary blood)**

Показатель	Дата исследования		Референсный интервал
	25.04.24	14.05.24	
pH	7,379	7,359	7,350–7,450
$SaO_2$ , %	81,1	92,3	95–99
$PaO_2$ , мм. рт. ст.	47,9		80–100
$PaCO_2$ , мм. рт. ст.	42,9	41,2	35–45
BE, ммоль / л	–0,5	–2,4	(–2,0) – 2,0

Примечание: pH – кислотно-щелочное равновесие;  $SaO_2$  – насыщение гемоглобина капиллярной крови кислородом;  $PaO_2$  – парциальное давление кислорода в капиллярной крови;  $PaCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в капиллярной крови; BE – респираторный индекс.

**Таблица 2**  
**Результаты спирометрии, л (%)**  
**Table 2**  
**Spirometry results, l (%)**

Дата исследования	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> после БДТ	МОС <sub>25</sub>	МОС <sub>50</sub>	МОС <sub>75</sub>
12.04.24	2,05 (63,3)	1,92 (62,4)	0,89	–	2,67 (48,7)	2,28 (58,4)	1,02 (50,1)
18.04.24	Метилпреднизолон 24 мг в сутки						
24.04.24	1,98 (60,6)	1,98 (63,8)	0,105	2,16 (69,6)	4,72 (84,6)	4,61 (117)	3,70 (181)
БДТ, мл (%)	Более чем на 180 (> 9)						
07.05.24	3,04 (93,2)	2,85 (92,0)	0,98	2,74 (88,3)	6,64 (119)	5,22 (133)	3,50 (172)
БДТ, мл (%)	Более чем на 110 (< 4)						
13.08.24	Преднизолон от 20 мг в сутки до полной отмены, курс – 2 мес.						
	3,58 (110)	3,68 (119)	0,107		6,24 (112)	3,13 (80,0)	1,92 (94,4)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БДТ – бронходилатационный тест с сальбутамолом 400 мкг; МОС<sub>25, 50, 75</sub> – максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50, 75 % ФЖЕЛ соответственно.

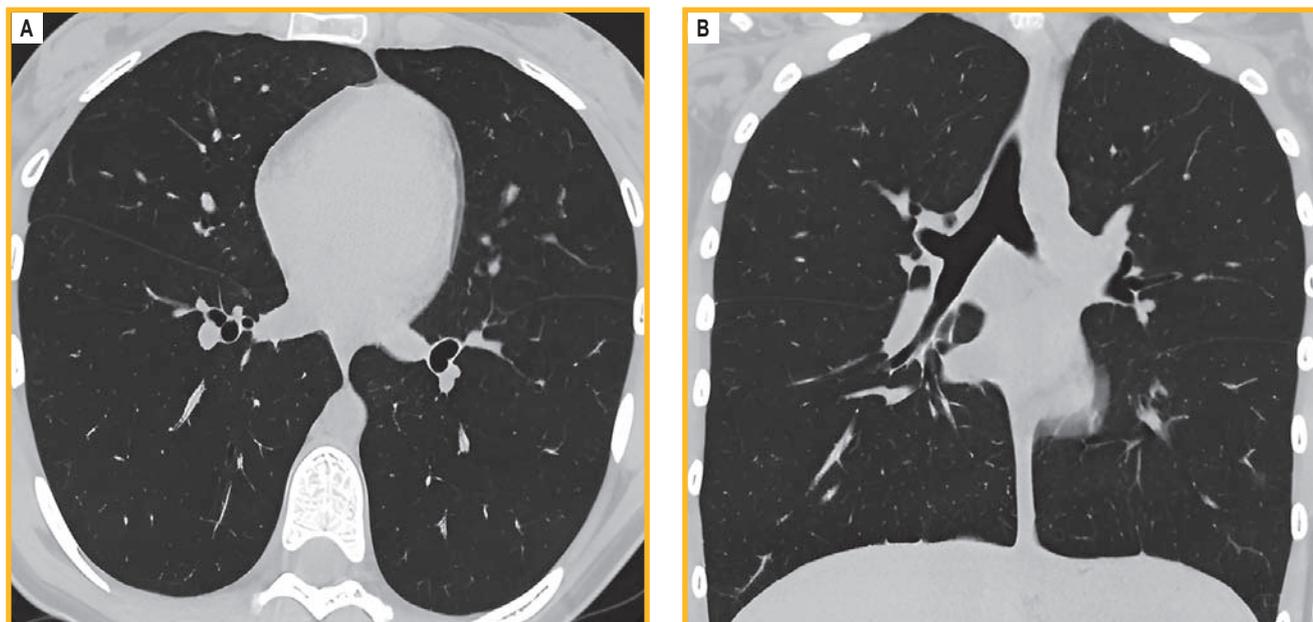


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: А – аксиальный срез; В – коронарный срез (оборудование: томограф компьютерный Canon Aquilion Lightning TSX-036A; эффективная доза – 3 мЗв)

Figure 3. Computed tomography of the chest organs: А – axial section; В – coronal section (equipment: Canon Aquilion Lightning TSX-036A computer tomograph; effective dose – 3 mSv)

правильного диагноза и пример диагностического поиска окончательного диагноза, в процессе которого исключены респираторные вирусные инфекции, включая COVID-19, ВИЧ-ассоциированные оппортунистические инфекции, токсоплазмоз, коклюш.

Отсутствие лихорадки и выраженных маркеров воспаления, характер патологических изменений в легких по данным рентгенографии ОГК на фоне ДН и отрицательного анализа мокроты на *Streptococcus pneumoniae* исключена внебольничная пневмония. Учитывая указание в анамнезе на потребление ЭС (вейпы) > 1 года, 2-сторонние интерстициальные изменения в легких по типу «матового» уплотнения по данным КТ ОГК, сопровождающиеся одышкой и десатурацией в качестве рабочего диагноза рассматривалось поражение легких, связанное с курением ЭС (EVALI).

В литературе описаны критерии диагностики синдрома EVALI, на основании которых возможно говорить о вероятном или подтвержденном диагнозе [12]. Согласно данным критериям, в стационаре проводилась дифференциация имеющихся клинико-лабораторных и функциональных изменений. Для оптимизации обследования и лечения больных с анамнезом курения ЭС и вейпов в феврале 2020 г. рабочей группой Массачусетского медицинского университета предложена Ворчестерская классификация, основанная на стратификации риска для вейперов с низкой SpO<sub>2</sub> и рентгенологическими признаками поражения легких, согласно которой, данный случай относится к 3-й Ворчестерской группе [13, 14].

Проведенное больное лечение сГКС в течение 14 нед. (от 30 мг в сутки в пересчете на преднизолон до полной отмены) на фоне прекращения курения ЭС (вейпинг) привело к клиническому выздоровлению, восстановлению легочной функции на фоне сохраняющихся незначительных участков матовости легочной

ткани. Таким образом, продемонстрированы вейп-ассоциированное интерстициальное повреждение легких у подростка и эффективность медикаментозной терапии сГКС при условии устранения экзогенного фактора (вейпинг).

## Заключение

Поражение легких, связанное с курением ЭС, является относительно новым заболеванием. Проблема курения ЭС (вейпинг) особенно значима для подростков, которые в целом являются крайне «неотзывчивыми» на заботу о здоровье со стороны родителей и детских врачей.

Одышка и интерстициальные изменения при рентгенологическом исследовании могут встречаться при многих патологиях. В связи с этим диагноз EVALI-синдрома в настоящее время является диагнозом исключения и требует участия целого ряда специалистов для его идентификации. Педиатр, являясь первым доктором, к которому нередко обращаются за помощью родители подростков, должен крайне внимательно отнестись не только к симптомам болезни, но и к ее истории, а также психологическому статусу пациента, его семьи, т. к. полноценно собранный анамнез болезни по-прежнему является одним из самых важных критериев для раннего установления правильного диагноза.

## Литература

1. Vess K.B., Ivan N., Boscia J. E-cigarette-/vape-associated lung injury as a cause of interstitial lung disease. *Cureus*. 2024. 13; 16 (4): e58199. DOI: 10.7759/cureus.58199.
2. Cornelius M.E., Loretan C.G., Jamal A. et al. Tobacco product use among adults. United States, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023; 72 (18): 475–483. DOI: 10.15585/mmwr.mm7218a1.

- Erhabor J., Boakye E., Obisesan O. et al. E-cigarette use among US adults in the 2021 behavioral risk factor surveillance system survey. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (11): e2340859. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2023.40859.
- Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ.* 2022; 18: 378: e065997. DOI: 10.1136/bmj-2021-065997.
- Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Анализ структуры и динамики потребления табака и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019–2022 гг. *Профилактическая медицина.* 2022; 25 (9): 15–23. DOI: 10.17116/profmed20222509115.
- Jackler R.K., Chau C., Getachew B.D. et al. JUUL advertising over its first three years on the market. Welch Road: Stanford Publishing; 2019. Available at: [https://tobacco-img.stanford.edu/wp-content/uploads/2021/07/21231836/JUUL\\_Marketing\\_Stanford.pdf](https://tobacco-img.stanford.edu/wp-content/uploads/2021/07/21231836/JUUL_Marketing_Stanford.pdf)
- Dutra L.M., Glantz S.A. High international electronic cigarette use among never smoker adolescents. *J. Adolesc. Health.* 2014; 55 (5): 595–597. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.010.
- Wang T.W., Neff L.J., Park-Lee E. et al. E-cigarette use among middle and high school students – United States, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (37): 1310–1312. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937e1.
- Lim C.C.W., Sun T., Leung J. et al. Prevalence of adolescent cannabis vaping: a systematic review and meta-analysis of US and Canadian studies. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (1): 42–51. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.4102.
- Zulficar H., Sankari A., Rahman O. Vaping-associated pulmonary injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560656/>
- Озерская И.В., Малахов А.Б., Седова А.Ю. и др. Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка. *Терапевтический архив.* 2024; 96 (1): 53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561.
- Krishnasamy V.P., Hallowell B.D., Ko J.Y. et al. Update: characteristics of a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, August 2019 – January 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (3): 90–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm6903e2.
- Lilly C.M., Khan S., Waksmundzki-Silva K., Irwin R.S. Vaping-associated respiratory distress syndrome: case classification and clinical guidance. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (2): e0081. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000081.
- Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Абрамова А.А. и др. Вейпинг и вейп-ассоциированное поражение легких. *Терапевтический архив.* 2023; 95 (7): 591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293.
- Cornelius M.E., Loretan C.G., Jamal A. et al. Tobacco product use among adults. United States, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2023; 72 (18): 475–483. DOI: 10.15585/mmwr.mm7218a1.
- Erhabor J., Boakye E., Obisesan O. et al. E-cigarette use among US adults in the 2021 behavioral risk factor surveillance system survey. *JAMA Netw Open.* 2023; 6 (11): e2340859. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2023.40859.
- Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ.* 2022; 18: 378: e065997. DOI: 10.1136/bmj-2021-065997.
- Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M. [Analysis of the structure and dynamics of consumption of tobacco and nicotine-containing products in the Russian Federation in 2019–2022]. *Profilakticheskaya medicina.* 2022; 25 (9): 15–23. DOI: 10.17116/profmed20222509115 (in Russian).
- Jackler R.K., Chau C., Getachew B.D. et al. JUUL advertising over its first three years on the market. Welch Road: Stanford Publishing; 2019. Available at: [https://tobacco-img.stanford.edu/wp-content/uploads/2021/07/21231836/JUUL\\_Marketing\\_Stanford.pdf](https://tobacco-img.stanford.edu/wp-content/uploads/2021/07/21231836/JUUL_Marketing_Stanford.pdf)
- Dutra L.M., Glantz S.A. High international electronic cigarette use among never smoker adolescents. *J. Adolesc. Health.* 2014; 55 (5): 595–597. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.010.
- Wang T.W., Neff L.J., Park-Lee E. et al. E-cigarette use among middle and high school students – United States, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (37): 1310–1312. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937e1.
- Lim C.C.W., Sun T., Leung J. et al. Prevalence of adolescent cannabis vaping: a systematic review and meta-analysis of US and Canadian studies. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (1): 42–51. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.4102.
- Zulficar H., Sankari A., Rahman O. Vaping-associated pulmonary injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560656/>
- Ozerskaya I.V., Malakhov A.B., Sedova A.Yu. et al. [Vaping-associated lung damage in a teenager]. *Terapevticheskii arkhiv.* 2024; 96 (1): 53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561 (in Russian).
- Krishnasamy V.P., Hallowell B.D., Ko J.Y. et al. Update: characteristics of a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, August 2019 – January 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (3): 90–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm6903e2.
- Lilly C.M., Khan S., Waksmundzki-Silva K., Irwin R.S. Vaping-associated respiratory distress syndrome: case classification and clinical guidance. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (2): e0081. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000081.
- Podzolokov V.I., Vetluzhskaya M.V., Abramova A.A. et al. [Vaping and vaping-associated lung injury]. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023; 95 (7): 591–596. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202293 (in Russian).

Поступила: 30.08.24  
Принята к печати: 22.10.24

## Reference

- Vess K.B., Ivan N., Boscia J. E-cigarette-/vape-associated lung injury as a cause of interstitial lung disease. *Cureus.* 2024. 13; 16 (4): e58199. DOI: 10.7759/cureus.58199.

Received: August 30, 2024  
Accepted for publication: October 22, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Царькова Софья Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по научной работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 город Екатеринбург»; тел.: (982) 600-41-10; e-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru (SPIN-code: 8649-9681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>)  
**Sofya A. Tsarkova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the 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; Deputy Chief Physician for Research, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.11, Ekaterinburg”; tel.: (982) 600-41-10; e-mail: tsarkova\_ugma@bk.ru (SPIN-code: 8649-9681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4588-5909>)

**Лешенко 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; Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology 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 Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability

Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, 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>)

**Иванова Альбина Ильгисовна** – заведующая педиатрическим отделением старшего возраста Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 город Екатеринбург»; тел.: (919) 370-16-78; e-mail: podsv@db11.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2501-8678>)

**Albina I. Ivanova**, Head of the Senior Pediatric Department, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.11, Ekaterinburg”; tel.: (919) 370-16-78; e-mail: podsv@db11.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2501-8678>)

**Липина Валентина Рейнгольдовна** – к. м. н., клинический фармаколог, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, педиатр Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская

клиническая больница № 9 город Екатеринбург»; тел.: (912) 266-71-31; e-mail: vrlipina@ya.ru (ORCID <https://orcid.org/0009-0001-0244-0945>)

**Valentina R. Lipina**, Candidate of Medicine, Clinical Pharmacologist, Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.9, Ekaterinburg”; tel.: (912) 266-71-31; e-mail: vrlipina@ya.ru (ORCID <https://orcid.org/0009-0001-0244-0945>)

**Царева Жанна Александровна** – врач аллерголог-иммунолог, пульмонолог, педиатр, Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 9 город Екатеринбург»; тел.: (912) 210-44-56; e-mail: dmb9zhanna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6459-763X>)

**Zhanna A. Tsareva**, Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No.9, Ekaterinburg”; tel. (912) 210-44-56; e-mail: dmb9zhanna@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6459-763X>)

#### Участие авторов

**Царькова С.А.** – научное руководство, концепция дизайна и написание текста рукописи, обсуждение содержания статьи (35 %)

**Лешенко И.В.** – обсуждение и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (35 %)

**Иванова А.И.** – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных (10 %)

**Липина В.Р.** – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных (10 %)

**Царева Ж.А.** – обзор материала по теме рукописи, сбор материала (10 %)

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

#### Authors Contribution

**Tsarkova S.A.** – scientific guidance, design concept and writing of the manuscript, discussion of the content of the article (35%)

**Leshchenko I.V.** – discussion and editing of the text, approval of the final version of the article (35%)

**Ivanova A.I.** – collection and processing of the material, analysis and interpretation of the findings (10%)

**Lipina V.R.** – collection and processing of the material, analysis and interpretation of the findings (10%)

**Tsareva Zh.A.** – literature review on the topic of the manuscript, collection of the material (10%)

All authors made significant contributions to the analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

# Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении

Л.В.Шогенова , А.Г.Чучалин

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

## Резюме

С учетом современного понимания патогенеза дыхательной недостаточности (ДН) разработаны принципиально новые подходы к ее терапии. Создана новая структура – респираторный салон (РС), предназначенный для решения важнейших клинических и методических задач, стоящих перед здравоохранением, связанных с применением медицинских газов при респираторных заболеваниях. Представлен положительный опыт организации работы РС с целью коррекции ДН медицинскими газами в стационарных, амбулаторных и санаторно-курортных условиях. **Целью** работы явилось создание РС для комплексного лечения ДН медицинскими газами. **Заключение.** Разработаны принципиально новые подходы к терапии ДН с учетом современного понимания патогенеза ДН. Представлен положительный опыт организации работы РС для коррекции ДН медицинскими газами в стационарных, амбулаторных и санаторно-курортных условиях при респираторных заболеваниях.

**Ключевые слова:** дыхательная недостаточность, респираторный салон, оксид азота, гелиокс, молекулярный водород.

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

**Финансирование.** Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Шогенова Л.В., Чучалин А.Г., 2025

Для цитирования: Шогенова Л.В., Чучалин А.Г. Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 118–124. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4616

# Respiratory salon as a new organizational model in healthcare

Lyudmila V. Shogenova , Alexander G. Chuchalin

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

## Abstract

Fundamentally new approaches to the therapy of respiratory insufficiency (RI) have been developed based on the modern understanding of its pathogenesis. A new structure “Respiratory Salon” has been designed to solve the most important clinical and methodological problems facing public health in the field related to the use of medical gases in respiratory diseases. **The aim** of the work was to create “Respiratory Salon” for the complex treatment of respiratory insufficiency by medical gases. **Conclusion.** Fundamentally new approaches to the therapy of RI have been developed based on the modern understanding of its pathogenesis and a new structure named “Respiratory salon” has been created. The positive experience of the organization of “Respiratory Salon” for correction of respiratory insufficiency by medical gases in inpatient, outpatient and, therapeutic resort conditions is presented.

**Key words:** respiratory insufficiency, respiratory salon, nitric oxide, heliox, molecular hydrogen.

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

**Funding.** There was no sponsorship for the study.

© Shogenova L.V., Chuchalin A.G., 2025

For citation: Shogenova L.V., Chuchalin A.G. Respiratory salon as a new organizational model in healthcare. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 118–124 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4616

Идея создания респираторного салона (РС) формировалась более 25 лет. Изначально она была связана с потребностью в подборе индивидуальной концентрации кислорода ( $O_2$ ), определении длительности терапии  $O_2$  и способа ингаляции  $O_2$ , включая длительную оксигенотерапию с применением концентратора  $O_2$ , а в дальнейшем – высокопоточной оксигенотерапии. При внедрении низко- и высокопоточной оксигенотерапии возникла проблема резистентности

к терапии, степень которой зависела от степени обострения основного заболевания, формы и степени тяжести дыхательной недостаточности (ДН), а также выраженности гиперкапнии.

В 2015 г. разработана технология ингаляции оксида азота (NO) [1], который ранее использовался при проведении пробы на дилатацию сосудов малого круга кровообращения. С течением времени NO стал применяться для улучшения перфузии и уменьшения

поражения легких у больных легочной гипертензией, возникающей во время и после трансплантации легких [2, 3].

На всех этапах терапии центральное место занимал вопрос выбора режима подачи  $O_2$ . Экспертами исследовательской группы осознана необходимость внедрения в клиническую практику термического гелиокса ( $t\text{-He} / O_2$ ) и проведения ингаляций этой смеси с использованием определенной технологии. Однако вскоре выяснилось, что необходимо минимизировать нежелательные явления при применении гелия ( $He$ ) как холодового агента. Эта проблема была преодолена благодаря инженерному решению *А.А. Панина* и его рабочей группы – создан современный аппарат «Панин-Гелиокс Экстрим», благодаря которому появилась возможность персонализировать оксигенотерапию и улучшить доставку кислорода за счет применения  $t\text{-He} / O_2$  [4–6]. Прибор обладает уникальными особенностями – позволяет задавать концентрации гелия и кислорода и регулировать температурный режим непосредственно у постели пациента, благодаря которым появились технические возможности персонализировать терапию. При использовании искусственного интеллекта в современных аппаратах нового поколения концентрации гелия и кислорода ( $O_2$ ) в смеси, подаваемой в дыхательный контур, изменяются автоматически, что позволяет поддерживать показатели пульсоксиметрии в норме [7]. Такие технические особенности аппарата позволяют эффективно применять  $t\text{-He} / O_2$  при тяжелой и крайне тяжелой ДН, вызванной вирусом SARS-CoV-2, а также в постковидном периоде [8–12]. В 2000–2023 гг. лечение  $t\text{-He} / O_2$  получили > 3 000 пациентов с признаками ДН разной этиологии (рис. 1).

Начиная с 2021 г., в программу использования медицинских газов и их комбинаций включен молекулярный водород [13–15]. В период пандемии коронавирусной инфекции и по ее окончании остро встал вопрос о комбинации газов, а при развитии комплексной терапии с использованием различных комбинаций  $O_2$ ,  $He$ ,  $NO$  и  $H_2$  возникла новая задача – борьба с окислительным стрессом. Эта задача была решена благодаря использованию гелия, а в дальнейшем – комбинации  $NO$  и  $H_2$ . Эта комбинация оказалась наиболее эффективной в борьбе с окислительным стрессом [16].

Таким образом, шаг за шагом появилась идея создания РС. На сегодняшний день в РС используются приборы отечественного производства, генерирующие  $O_2$ ,  $He$ ,  $NO$  и  $H_2$ . На рис. 2 представлены фотографии первого в мире РС для лечения медицинскими газами. Этот салон создан на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ г. Москвы») под методическим руководством доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук, заведующего кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации *А.Г. Чучалина*.

На рис. 3 представлено оборудование для ингаляционной терапии медицинскими газами, используемое в РС.

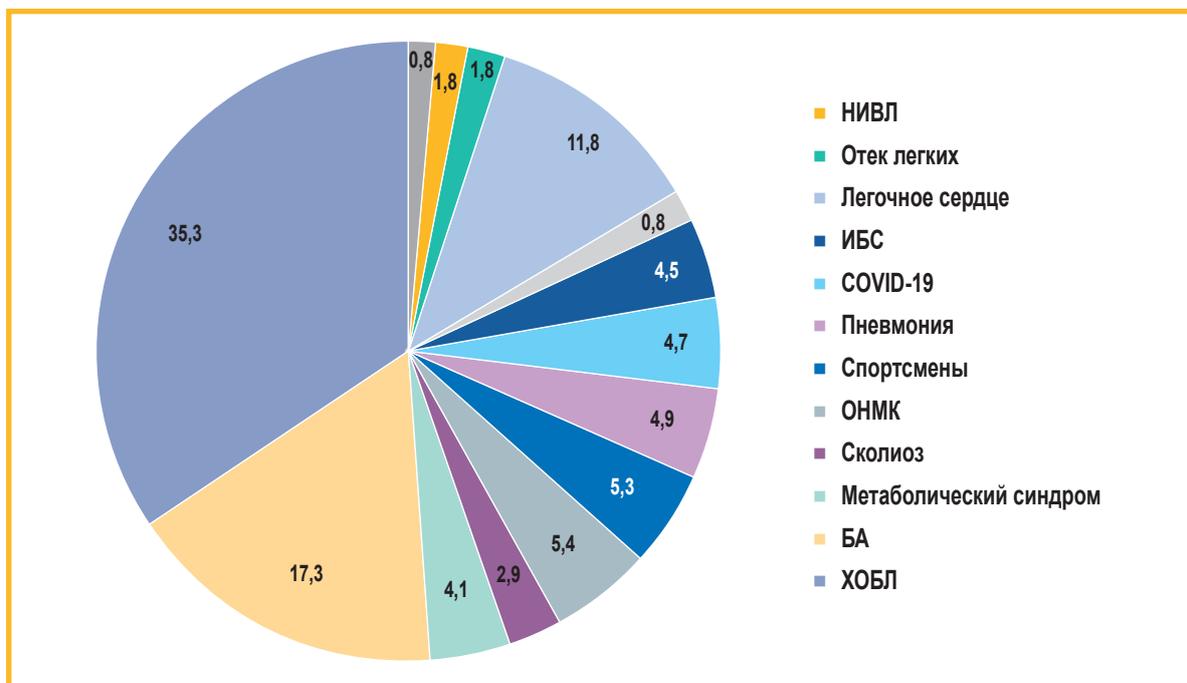


Рис. 1. Применение термического гелиокса в респираторной медицине в течение 20 лет в разных группах пациентов; %  
 Примечание: НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Use of thermal heliox in respiratory medicine over 20 years in different patient groups; %



Рис. 2. Респираторный салон для лечения медицинскими газами, созданный на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» под методическим руководством академика Российской академии наук профессора А.Г.Чучалина

Figure 2. Respiratory Salon for treatment with medical gases in the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, under the guidance of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor A.G.Chuchalin



Рис. 3. Оборудование для ингаляционной терапии медицинскими газами

Примечание: АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ ГК по атомной энергии «Росатом» – Акционерное общество «Обеспечение “Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики”» Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом»

Figure 3. Equipment for inhalation therapy with medical gases

## Структура респираторного салона

Структура РС состоит из диагностической и лабораторной частей. В РС используются следующие методы диагностики:

- исследование ригидности сосудов (на аппарате *Pulse Trace PCA, Micro Medical*, Великобритания);
- капилляроскопия бульбарной конъюнктивы (на компьютерном капилляроскопе, «Око», Россия);
- капилляроскопия ногтевого ложа (на микроскопе с автофокусировкой *Viewty*, Китай);
- 6-минутный шаговый тест (мониторирование и регистрация показателей пульсоксиметрии и ритма сердца в течение 6 мин);
- ночная пульсоксиметрия;
- определение содержания NO в выдыхаемом воздухе (с помощью анализатора *NObreath*);
- спирометрия (с помощью портативного спирометра *MicroLab*);
- исследование артериальной, венозной и капиллярной крови (забор материала проводится в салоне);
- определение уровня лактата и концентрации водорода в крови;
- определение содержания  $H_2$  в выдыхаемом воздухе;
- определение уровня оксидативного стресса (с помощью портативной лаборатории).

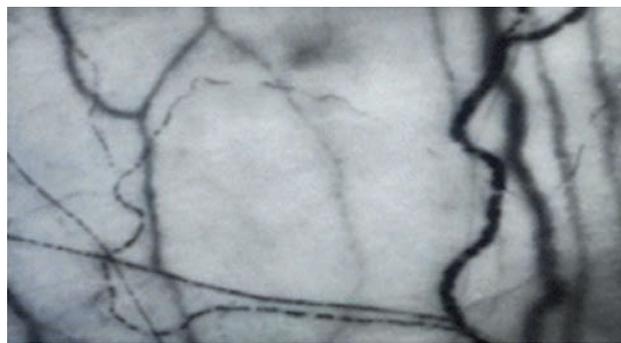
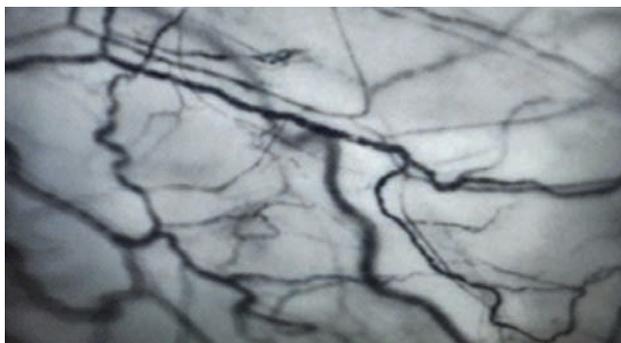
Особое внимание уделяется исследованию микроциркуляции крови. Для оценки микроциркуляции в РС используются 2 метода — капилляроскопия бульбарной конъюнктивы и капилляроскопия ногтевого ложа. Первый метод и диагностический аппарат на его основе (компьютерный капилляроскоп

«Око», патент № 132699, 2013) были разработаны врачом-окулистом *Т.С.Хейло*. При использовании капилляроскопии бульбарной конъюнктивы оценивается прекапиллярный и посткапиллярный кровоток, проводится измерение диаметра артериол и венул бульбарной конъюнктивы и объемной и линейной скорости в этих сосудах. Искусственный интеллект определяет эти параметры и дает заключение. Метод капилляроскопии бульбарной конъюнктивы оказался наиболее информативным для подбора лечебной дозы NO. Метод был запатентован. На рис. 4 показана динамика показателей капилляроскопии на фоне терапии оксидом азота и водородом (по данным компьютерной капилляроскопии, выполненной на аппарате «Око»).

Исследование капилляров ногтевого ложа проводится с помощью цифрового микроскопа *DigiMicro Lab 5.0*. При этом оцениваются плотность, наполнение, морфология и архитектура капиллярной сети на участке 1 мм<sup>3</sup>.

По результатам исследования микроциркуляции крови и оценке кровотока в сосудах значительно облегчается выбор оптимальной лечебной дозы и схемы терапии. При ДН и легочной артериальной гипертензии отмечается высокая резистентность к стандартной терапии, а ингаляции NO в таких ситуациях оказались очень эффективными [17].

В клинической практике при применении NO у пациентов с ДН и легочной гипертензией, как правило, приходилось использовать его в высоких дозах и комбинировать с  $H_2$  [18]. В лечебной части РС проводятся ингаляции  $O_2$ , He, NO,  $H_2$  и их смесей с использова-



Параметр	Исходно	Через 15 мин терапии NO 75 ppm + H <sub>2</sub>
Диаметр артериолы, мкм	8	8
Диаметр венулы, мкм	13	16
Скорость кровотока в артериоле, мкм / с	649	899
Скорость кровотока в венуле, мкм / с	473	799
Сладжи	+	+
Стаз	+	+

Рис. 4. Динамика показателей капилляроскопии на фоне терапии оксидом азота и водородом (по данным компьютерной капилляроскопии, выполненной на аппарате «Око»)

Figure 4. Changes in capillaroscopy parameters during therapy with nitric oxide and hydrogen (according to the data of computer capillaroscopy with «Oko» device)

нием разных технологий подачи газа. Применяются следующие виды лечения:

- терапия медицинским кислородом;
- высокопоточная кислородная вентиляция (на аппарате AIRVO-2, Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия);
- ингаляции термической гелий-кислородной смеси (на аппаратах «Панин-Гелиокс Экстрим», Россия и «Ингалит В-2», Россия);
- ингаляции NO (на аппарате «Тианокс», Россия);
- ингаляции молекулярного водорода (на аппарате *Suisonia*, Япония);
- водолечение питьевой водой, обогащенной водородом (на установке «Водородная вода», Россия);
- неинвазивная искусственная вентиляция легких в сочетании с O<sub>2</sub>, t-He / O<sub>2</sub>, NO и H<sub>2</sub>.

Благодаря техническому оснащению РС у пациентов имеется возможность смотреть образовательные видеofilмы и выступления ведущих ученых, посвященные лечебным методам, а также записи рассказов других пациентов об изменении их клинического состояния на фоне лечения медицинскими газами. При таком подходе повышается информированность пациентов и улучшается их приверженность терапии (рис. 5).

Ежедневно в начале и в конце ингаляционной терапии все пациенты принимают воду, обогащенную водородом. Установка для обогащения воды водородом разработана сотрудниками Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» А. Ф. Чабакон и А. А. Чабакон.

В РС также проводится ароматерапия, музыкальная терапия и арт-терапия, представлены работы фотографов с мировым именем – фотографии дикой природы, безвозмездно предоставленные фондом «Золотая черепаха» под руководством А. В. Сухинина.

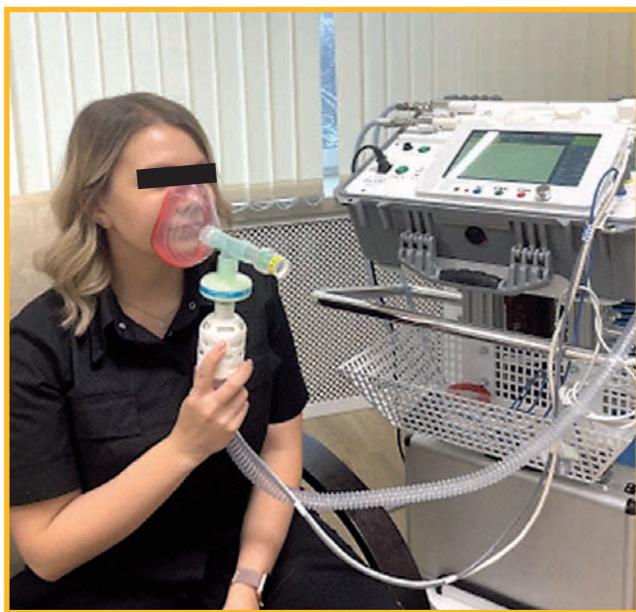


Рис. 5. Проведение ингаляционной терапии в респираторном салоне

Figure 5. Conducting inhalation therapy in the Respiratory Salon

При помощи этих методов лечения улучшается психическое состояние пациентов, повышается их эмоциональная устойчивость и снижается выраженность депрессии и тревожности. Такие современные методы терапии, их эффективность и условия лечения высоко оцениваются пациентами.

В настоящее время концепция РС реализуется в нескольких лечебных учреждениях России, входящих в состав холдинга «Акционерное общество «Центральный совет по туризму и отдыху»: санаторий «Виктория» (Пушкино, Московская обл.), санаторий «Виктория» (Кисловодск, Россия) и санаторий «Светлана» (Сочи, Россия).

Алгоритм работы с пациентами в РС состоит в следующем:

- осмотр пациента совместно с заведующим отделением;
- оценка соответствия критериям включения в группу для проведения терапии медицинскими газами;
- беседа с пациентом о методах диагностики, возможностях терапии, демонстрация фильма;
- получение добровольного информированного согласия;
- заполнение опросника;
- подбор персонализированной схемы терапии;
- проведение терапии, регистрация данных в протоколе и в журналах учета;
- внесение протокола проведения терапии в историю болезни.

### Результаты работы респираторного салона с момента открытия

РС был открыт 16.02.22. В настоящее время в рамках работы РС выполняются следующие клинические и методические задачи:

- лечение ДН при заболеваниях органов дыхания и системы кровообращения;
- ранняя реабилитация пациентов с признаками гипоксемии и нарушения транспорта кислорода после перенесенного COVID-19;
- лечение других проявлений постковидного синдрома;
- обследование пациентов;
- научная работа по созданию и внедрению новых методических рекомендаций;
- формирование базы клинических наблюдений;
- апробация и внедрение новых подходов к использованию медицинских газов в лечении и реабилитации пациентов;
- организация методической базы по обучению и внедрению методов лечения медицинскими газами в систему здравоохранения и практику других учреждений Москвы, других городов России и стран;
- выполнение лечебных процедур с использованием медицинских газов в рамках оказания стационарной и амбулаторной помощи на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ г. Москвы» по направлению из других учреждений.

## Заключение

С учетом современного понимания патогенеза ДН разработаны принципиально новые подходы в терапии ДН и создана новая структура – РС. Представлен положительный опыт организации работы РС для коррекции ДН медицинскими газами в стационарных, амбулаторных и санаторно-курортных условиях при респираторных заболеваниях.

## Литература

- Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширшин А.С. Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тянокс»). *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 409–416. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416.
- Чучалин А.Г. Оксид азота – молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 326–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333.
- Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 311–325. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325.
- Куценко М.А. Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000. Доступно на: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_271311](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_271311) [Дата обращения: 27.10.24].
- Шогенова Л.В. Эффективность терапии гелиоксом больных обструктивными болезнями легких при острой дыхательной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. Доступно на: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004303599/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004303599/) [Дата обращения: 27.10.24].
- Российское респираторное общество. Методические рекомендации: Применение термического гелиокса (t-He/O<sub>2</sub>) в лечении больных с дыхательной недостаточностью (синдром дыхательных расстройств). М.; 2018. Доступно на: <https://spulmo.ru/download/geliy2.pdf> [Дата обращения: 27.10.24].
- Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В. Использование гелий-кислородной смеси при респираторных заболеваниях. *Практическая пульмонология*. 2021; (1): 74–79. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2021\\_74.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_74.pdf) [Дата обращения: 27.10.24].
- Шогенова Л.В., Петриков С.С., Журавель С.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75 (5, Прил.): 353–362. DOI: 10.15690/vramn1412.
- Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Рябоконе А.М. и др. Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (6): 69–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000769.
- Чучалин А.Г., Шогенова Л.В., Селемир В.Д. и др. Способ лечения дыхательной недостаточности (гипоксемии) больных, перенесших инфекцию вирусом SARS-CoV-2. Патент РФ № 2784998. 2022. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2808497C1/ru> [Дата обращения: 27.10.24].
- Петриков С.С., ред. Диагностика и интенсивная терапия больных COVID-19: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463406.html>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) [Дата обращения: 27.10.24].
- Шогенова Л.В., Чыонг Т.Т., Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986.
- Чучалин А.Г., Медведев О.С., Шогенова Л.В. и др. Способ реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Патент РФ № 2782953. 2023. Доступно на: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2782953C1\\_20230131](https://yandex.ru/patents/doc/RU2782953C1_20230131) [Дата обращения: 27.10.24].
- Свитич О.А., Баранова И.А., Крюкова Н.О. и др. Влияние водорода на механизмы мукозального иммунитета у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398.
- Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 42–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49.
- Чучалин А.Г., Шогенова Л.В., Селемир В.Д. и др. Способ титрования индивидуальной дозы и оценки эффективности ингаляционной терапии оксидом азота. Патент РФ № 2806806. 2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2806806C1/ru> [Дата обращения: 27.10.24].
- Чучалин А.Г., Шогенова Л.В., Селемир В.Д. и др. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), течение которой осложнено гиперкапнической формой дыхательной недостаточности и вторичной легочной артериальной гипертензией. Патент РФ № 2808497. 2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2808497C1/ru> [Дата обращения: 27.10.24].

Поступила: 23.09.24  
Принята к печати: 28.10.24

## References

- Selemir V.D., Buranov S.N., Shirshin A.S. [Modern engineering solutions of creation of the original domestic nitric oxide generator (“Tianox”)]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 409–416. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-409-416 (in Russian).
- Chuchalin A.G. [Nitric oxide – a molecule of the XXI century]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 326–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333 (in Russian).
- Vanin A.F. [Influence of exogenous and endogenous nitric oxide on human and animal organism]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 311–325. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325 (in Russian).
- Kutsenko M.A. [Acute respiratory failure in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its treatment with oxygen-helium mixture]: Dis. Moscow; 2000. Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_271311](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_271311) [Accessed: October 27, 2024] (in Russian).
- Shogenova L.V. [Effectiveness of therapy with heliox patients with obstructive lung diseases in acute respiratory failure]: Dis. Moscow; 2003 (In Russian). Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_004303599/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_004303599/) [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
- Russian Respiratory Society. [Guidelines: Use of thermal heliox (t-He/O<sub>2</sub>) in the treatment of patients with respiratory failure (respiratory distress syndrome)]. Moscow; 2018. Available at: <https://spulmo.ru/download/geliy2.pdf> [Accessed: November 27, 2018] (in Russian).
- Chyong T.T., Shogenova L.V. [The use of helium-oxygen mixture for respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; (1): 74–79. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp\\_1\\_2021\\_74.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_74.pdf) [Accessed: November, 27, 2024] (in Russian).
- Shogenova L.V., Petrikov S.S., Zhuravel S.V. et al. [Thermal helium-oxygen mixture in the treatment algorithm of patients with COVID-19]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2020; 75 (5, Suppl.): 353–362. DOI: 10.15690/vramn1412 (in Russian).
- Varfolomeev S.D., Panin A.A., Ryabokon A.M. et al. [Proteome of thermal heliox. High-temperature heliox does not cause cell destruction of the human respiratory system]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (6): 69–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000769 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Shogenova L.V., Selemir V.D. et al. [Method of treatment of respiratory insufficiency (hypoxemia) in patients who have undergone SARS-CoV-2 virus infection]. Patent RU No.2808497C1. 2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2808497C1/ru> [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).

11. Petrikov S.S., ed. [Diagnostics and intensive care of patients with COVID-19: Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463406.html> (in Russian).
12. Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
13. Shogenova L.V., Truong T.T., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 (in Russian).
14. Chuchalin A.G., Medvedev O.S., Shogenova L.V. et al. [Method of rehabilitation of patients who have had COVID-19]: Patent RU No.2782953. Available at: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2782953C1\\_20230131](https://yandex.ru/patents/doc/RU2782953C1_20230131) [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
15. Svitich O.A., Baranova I.A., Kryukova N.O. et al. [Hydrogen effect on the mechanisms of mucosal immunity in patients with COVID-19]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94 (3): 372–377. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201398.
16. Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Selemir V.D., Chuchalin A.G. [Combination therapy with medical gases (nitric oxide and molecular hydrogen): safety assessment]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 42–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-42-49 (in Russian).
17. Chuchalin A.G., Shogenova L.V., Selemir V.D. et al. [Method of individual dose titration and assessment of the effectiveness of inhalation therapy with nitric oxide]. Patent RU No.2806806. 2023. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2806806C1/ru> [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).
18. Chuchalin A.G., Shogenova L.V., Selemir V.D. et al. [Method of treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the course of which is complicated by hypercapnic form of respiratory insufficiency and secondary pulmonary arterial hypertension]. Patent RU No.2808497. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2808497C1/ru> [Accessed: November 27, 2024] (in Russian).

Received: September 23, 2024

Accepted for publication: October 28, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Шогенова Людмила Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: [Luda\\_Shog@list.ru](mailto:Luda_Shog@list.ru) (SPIN-код: 210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000000192859303>)

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

**Чучалин Александр Григорьевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: [pulmomoskva@mail.ru](mailto:pulmomoskva@mail.ru) (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

**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](mailto:pulmomoskva@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

### Участие авторов

**Шогенова Л.В.** — подготовка, написание и доработка текста статьи

**Чучалин А.Г.** — подготовка, доработка, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи

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

### Authors Contribution

**Shogenova L.V.** — preparation, writing and revision of the text of the article

**Chuchalin A.G.** — preparation, revision, editing, and approval of the final version of the article

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

# Пациент с кровохарканьем и поражением почек: клиническая задача

Е.В.Бобков , О.Н.Бродская, Д.Ю.Грипас

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

## Резюме

Представлены клиническое наблюдение легочно-почечного синдрома у 41-летнего мужчины, а также краткий обзор научной литературы, особенности диагностики и перечень заболеваний, среди которых следует проводить дифференциальную диагностику. Важно помнить, что при легочно-почечном синдроме сочетаются диффузное альвеолярное кровоизлияние и гломерулонефрит, являющейся жизнеугрожающим состоянием, с развитием острого почечного повреждения и возможного легочного кровотечения, что может привести к летальному исходу.

**Ключевые слова:** клиническое наблюдение, легочно-почечный синдром, острое почечное повреждение, кровохарканье, гломерулонефрит.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Финансовая поддержка отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Данная работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

© Бобков Е.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Бобков Е.В., Бродская О.Н., Грипас Д.Ю. Пациент с кровохарканьем и поражением почек: клиническая задача. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 125–129, 135–137. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-125-129-135-137

# A patient with hemoptysis and kidney damage: clinical challenge

Evgeny V. Bobkov , Olga N. Brodskaya, Daria Yu. Gripas

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 article describes a clinical case of pulmonary-renal syndrome in a 41-year-old man. A brief review of the scientific literature is presented together with the discussion of the differential diagnosis and the diagnostic features. It is important to remember that pulmonary-renal syndrome combines diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis and is a life-threatening condition with the development of acute renal injury and possible pulmonary bleeding which can lead to death.

**Key words:** clinical case, pulmonary-renal syndrome, acute renal failure, hemoptysis, glomerulonephritis.

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

**Funding.** The work had no financial support.

**Ethical expertise.** This work was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

© Bobkov E.V. et al., 2025

For citation: Bobkov E.V., Brodskaya O.N., Gripas D.Yu. A patient with hemoptysis and kidney damage: clinical challenge. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 125–129, 135–137 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-125-129-135-137

Среди причин кровохарканья растет частота легочных васкулитов, что стало особенно заметно после пандемии COVID-19 [1]. Особое место занимает группа ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов (ААВ), к которой относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный ГПА (ЭГПА). Эта группа аутоиммунных заболеваний, согласно рекомендациям Международной консенсусной конференции в Чэпел–Хилле (*Chapel Hill Consensus Conferences* (СНСС), 2012,

США), характеризуется некротизирующим поражением мелких сосудов (капиллярит), прежде всего легких и почек, а также наличием циркулирующих АНЦА [2, 3]. С учетом того, что при ААВ могут быть поражены не только легкие и почки, но и верхние дыхательные пути (полость носа, синусы, трахея и др.), органы зрения и слуха, кожные покровы (реже – другие органы), диагностика их достаточно сложна, требуются многочисленные исследования, включая рентгенологические, иммунологические и морфологические методы [4]. Существенное влияние на диагностику

оказывает тип АНЦА, частота выявления которых при разных видах ААВ различается [2, 3], при этом своевременная диагностика и лечение имеют большое значение для прогноза.

Представленное клиническое наблюдение посвящено распознаванию васкулитов этой группы.

Пациент К. 41 года впервые в жизни 10.04.24 госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на кашель с кровавыми сгустками (кровохарканье), нарастающую одышку при минимальной физической нагрузке, заложенность в ушах, слабость, снижение аппетита, боль в ногах, слизисто-гнойные выделения из носа.

**Анамнез заболевания:** в августе 2023 г. перенес артрит правого коленного сустава (был расценен как спортивная травма, проводилась пункция сустава). В конце февраля 2024 г. появилась заложенность в ушах, больной неоднократно обращался к врачу, лечение без эффекта. Позже присоединились слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 39 °С, одышка при минимальной физической нагрузке (при подъеме с 1-го на 2-й этаж), сухой кашель, который сменился на малопродуктивный. Больной заметил прожилки крови в мокроте (рис. 1). Стало тяжело ходить, постоянно болели голени. Обратился к врачу. По результатам обследования выявлены двусторонняя полисегментарная пневмония, риносинусит, средний отит, мастоидит. В крови отмечалось значимое повышение показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (56 мм / ч) и С-реактивного белка (СРБ) (196,7 мг / л) (табл. 1).

Назначенная антибактериальная терапия (кларитромицин, цефдиторен, левофлоксацин) оказалась неэффективной. Кровохарканье усилилось до 100 мл в сутки (см. рис. 1).

По результатам контрольного анализа крови выявлена тяжелая анемия (эритроциты –  $2,71 \times 10^{12}$  / л; гемоглобин – 74 г / л), в связи с этим пациент был экстренно госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

**Анамнез жизни:** хронические заболевания, операции, травмы – отрицает. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции отрицает. Больной – офисный работник, периодически посещал цеха по производству лакокрасочных средств, ведет здоровой образ жизни, не курит, не пьет. В 2022 г. перенес COVID-19 в легкой форме.

При госпитализации обращали на себя внимание резкая бледность кожных покровов и массивные отеки на голенях. Мочеиспускание не нарушено, суточный диурез снижен ( $\leq 500$  мл в сутки). Частота дыхательных движений – 20 в минуту, насыщение кислородом периферических капилляров по данным пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) на воздухе – 94 %,  $SpO_2$  на инсуффляции увлажненным кислородом 3 л в минуту – 99 %. Аускультативно проводится ослабленное дыхание. Артериальное давление – 150 / 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 110 в минуту. Лабораторные и инструментальные изменения представлены на рис. 2, 3 и в табл. 2.

Результаты анализов крови от 09.04.24:

- эритроциты –  $2,71 \times 10^{12}$  / л;
- гемоглобин – 74 г / л;
- лейкоциты –  $17,84 \times 10^9$  / л;
- тромбоциты –  $469 \times 10^9$  / л;
- СОЭ – 82 мм / ч;
- СРБ – 169,4 мг / л.



Рис. 1. Мокрота с прожилками крови больного К.  
Figure 1. Sputum with blood streaks of the patient K.

**Таблица 1**  
**Результаты лабораторных исследований больного К.**  
**от 28.03.24**

**Table 1**  
**Results of laboratory tests of the patient K., March 28, 2024**

Эритроциты, $\times 10^{12}$ / л	4,27
Гемоглобин, г / л	122
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л	10,69
Тромбоциты, $\times 10^9$ / л	370
СОЭ, мм / ч	56
Креатинин, мкмоль / л	147
Мочевина, мкмоль / л	10,1
СРБ, мг / л	196,7

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) вен нижних конечностей от 10.04.24 выявлены признаки тромбоза икроножной вены слева.

По данным УЗИ почек, надпочечников, брюшинного пространства от 10.04.24 отмечены диффузные изменения паренхимы почек, характерные для острого почечного повреждения (ОПП).

Данные эхокардиографии от 07.04.24: умеренный перикардиальный выпот, систолическое давление в легочной артерии – 53 мм рт. ст.

По результатам проведенного в стационаре обследования стало очевидно, что в течение 2 нед. у больного прогрессировало заболевание: развилось ОПП, при котором потребовалась заместительная почечная терапия, ухудшилось поражение легких, выраженность кровохарканья увеличилась и привела к анемии тяжелой степени, сформировался тромбоз вен голени слева. Суточная протеинурия достигла 7 г, что свидетельствует о наличии нефротического синдрома.

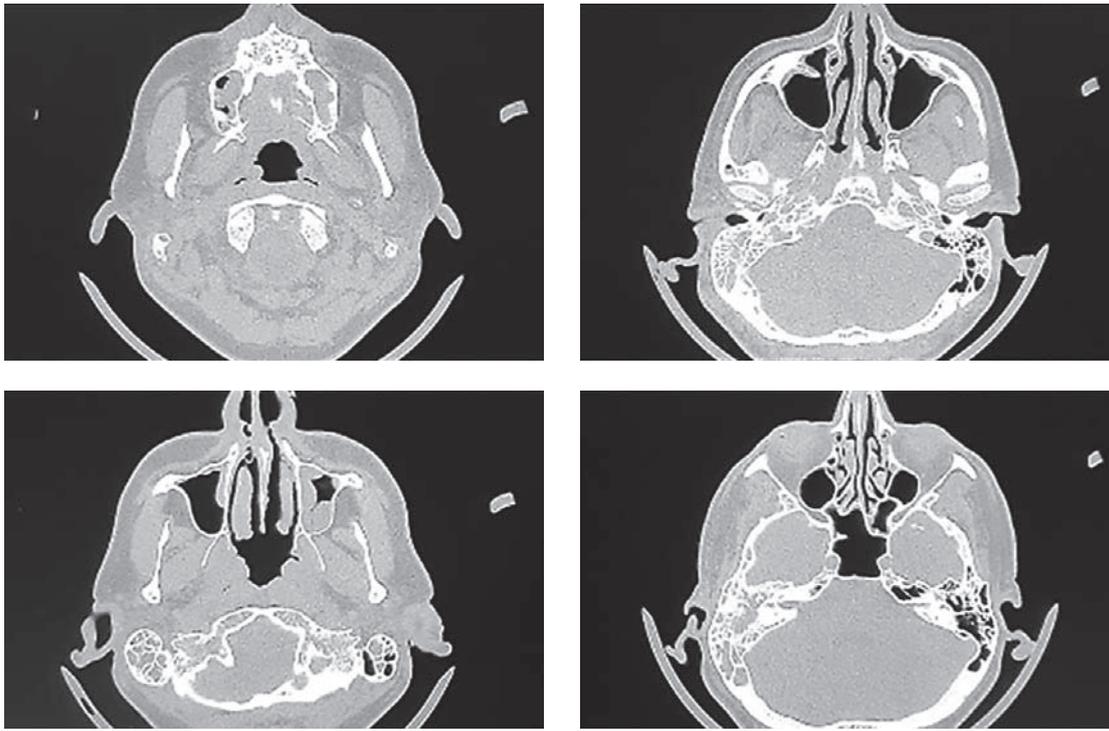


Рис. 2. Компьютерная томография околоносовых пазух от 29.03.24: гипертрофические изменения слизистой в клетках решетчатой кости, основной пазухи, верхнечелюстных пазухах; кисты верхнечелюстных пазух

Figure 2. Computer tomography scan of the paranasal sinuses on March 29, 2024: hypertrophic changes in mucosa in the cells of ethmoid bone, sphenoid sinus, maxillary sinuses; cysts of maxillary sinuses

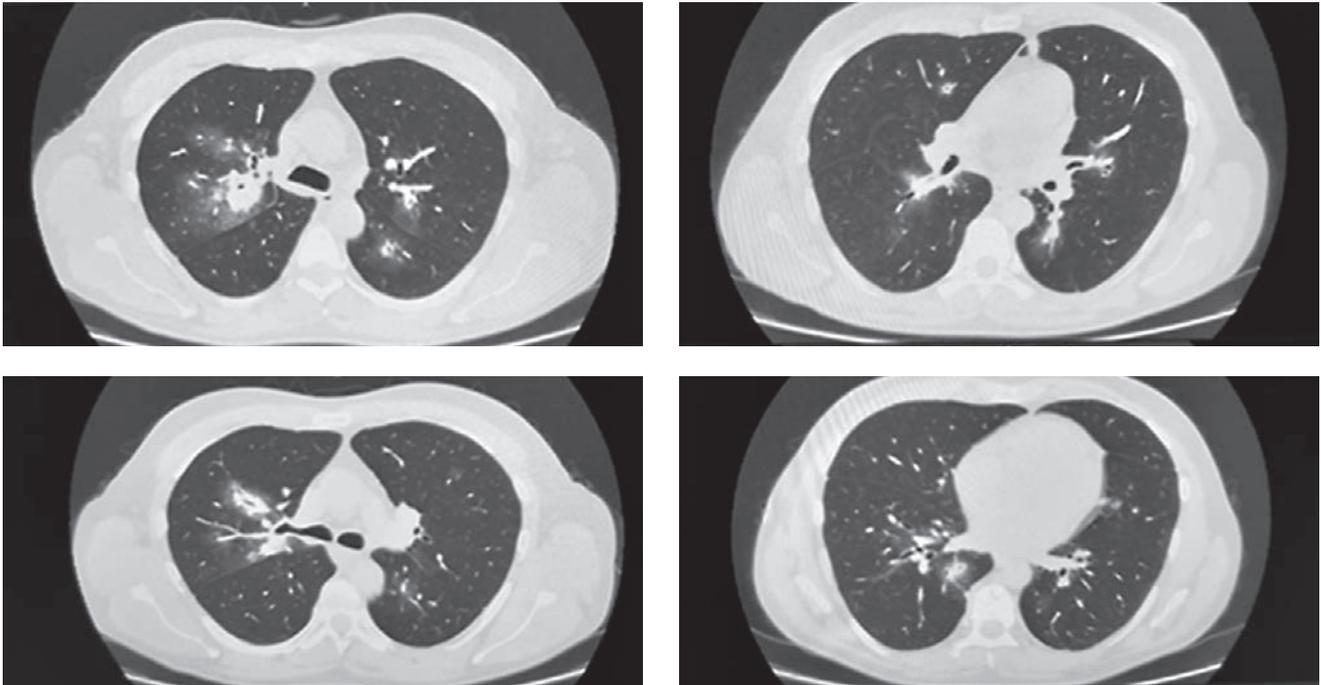


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки от 29.03.24: двусторонняя полисегментарная пневмония, гидроперикард, количественная лимфоаденопатия

Figure 3. Computed tomography of the chest on March 29, 2024: bilateral polysegmental pneumonia, hydropericardium, quantitative lymphadenopathy

По результатам иммунологического обследования от 15.04.24 у пациента обнаружены антитела к протеиназе-3 (анти-PR3) (АНЦА-Combi 6); результат анализа на антитела к гломерулярной базальной мембране (анти-GBM) и ДНК отрицательный.

На рис. 4 представлены данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 10.04.24: двусторонняя полисегментарная пневмония, гидроперикард.

Незамедлительно начато лечение. Выполнены гемотрансфузия компонентов крови, гемодиализ, плазмаферез.

**Таблица 2**  
**Результаты лабораторных исследований больного К.**  
**от 10.04.24**

**Table 2**  
**Results of laboratory tests of the patient K., April 10, 2024**

Наименование теста	Результат	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	21,31	4–10
Гемоглобин, г / л	64	110–150
Эритроциты, $\times 10^{12} / л$	2,34	3,5–5,5
Тромбоциты, $\times 10^9 / л$	443	180–320
<b>Количество нейтрофилов:</b>		
• абсолютное, $\times 10^9 / л$	18,46	50–70
• относительное, %	86,6	50–70
СРБ, мг / л	144,59	0–5
Альбумин, г / л	29,5	35–52
NT-про BNP, пг / мл	4242	28–110
Прокальцитонин, мкг / л	1,06	0–0,05
D-димер, нг / мл	5742,7	0–250
Мочевина, ммоль / л	61,7	2,8–7,2
Креатинин, мкмоль / л	1264,8	80–115
pH	7,580	7,35–7,45
Cl, ммоль / л	95,1	101–111
K, ммоль / л	6,14	3,5–5,1
Ca, ммоль / л	0,939	1,15–1,29
Na, ммоль / л	126	135–145
Белок мочи, г / л	0,3	0–0,1
Кровь (количественно), мг / л	10	0,1

Примечание: СРБ – С-реактивный белок.

Назначены пульс-терапия метилпреднизолоном 1 000 мг внутривенно, циклофосфамид 800 мг внутривенно, гепарин, моксифлоксацин, флуконазол.

Ранее инициированное лечение было продолжено, проводилась терапия метилпреднизолоном, циклофосфамидом, продолжены плазмаферез и гемодиализ (рис. 5). На фоне терапии выраженность кровохарканья уменьшилась, наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения плотности остаточных симметричных альвеолярных инфильтратов легких, двухстороннего полисинусита, улучшения состояния сосцевидных отростков височных костей, разрешения тромбоза вен голени, однако маркеры ОПП, нефротического синдрома и потребность в диализе сохранялись.

После разрешения кровохарканья проведена фиброbronхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем, по результатам которой геморрагических поражений дыхательных путей не выявлено.

Для дальнейшего лечения пациент переведен в нефрологический стационар.

По результатам лабораторных исследований от 17.04.24 выявлены следующие изменения:

- анемия (гемоглобин – 90 г / л);
- лейкоцитоз ( $31,2 \times 10^9 / л$ );
- гематурия (5 в 1 мкл);
- гипопроteinемия (48,7 г / л);
- мочевина – 33,7 ммоль / л);
- креатинин – 434,10 мкмоль / л);
- СРБ – 15 мг / л);
- снижение C4, C3 компонентов системы комплемента (6 и 56 мг / дл соответственно);
- суточная экскреция белка с мочой – 7,87 г в сутки.

Для верификации морфологического варианта гломерулонефрита 16.05.24 выполнена пункционная биопсия почек, по результатам которой морфологически верифицирован фокальный некротизирующий и склерозирующий малоиммунный гломерулонефрит с формированием 45 % клеточных, фибринозно-клеточных и фиброзных полулуний, глобальный (3 / 11) и сегментарный (3 / 11) гломерулосклероз.

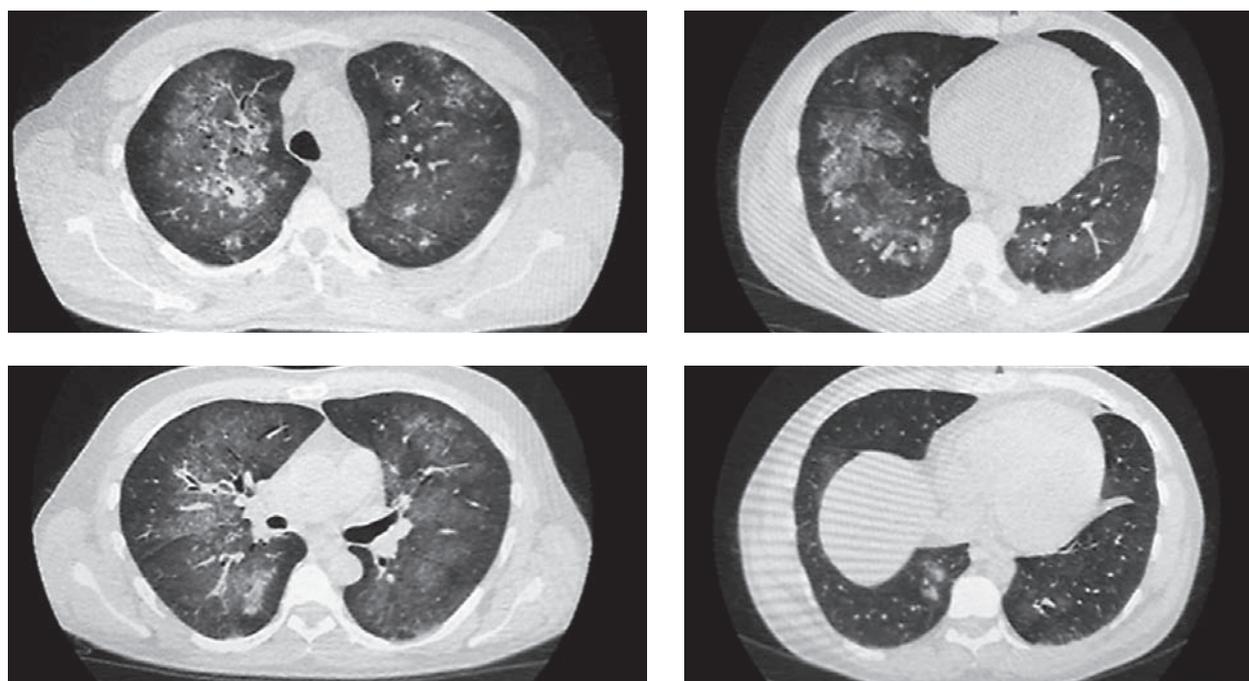


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки от 10.04.24: двусторонняя полисегментарная пневмония, гидроперикард  
Figure 4. Computed tomography of the chest on April 10, 2024: bilateral polysegmental pneumonia, hydropericardium

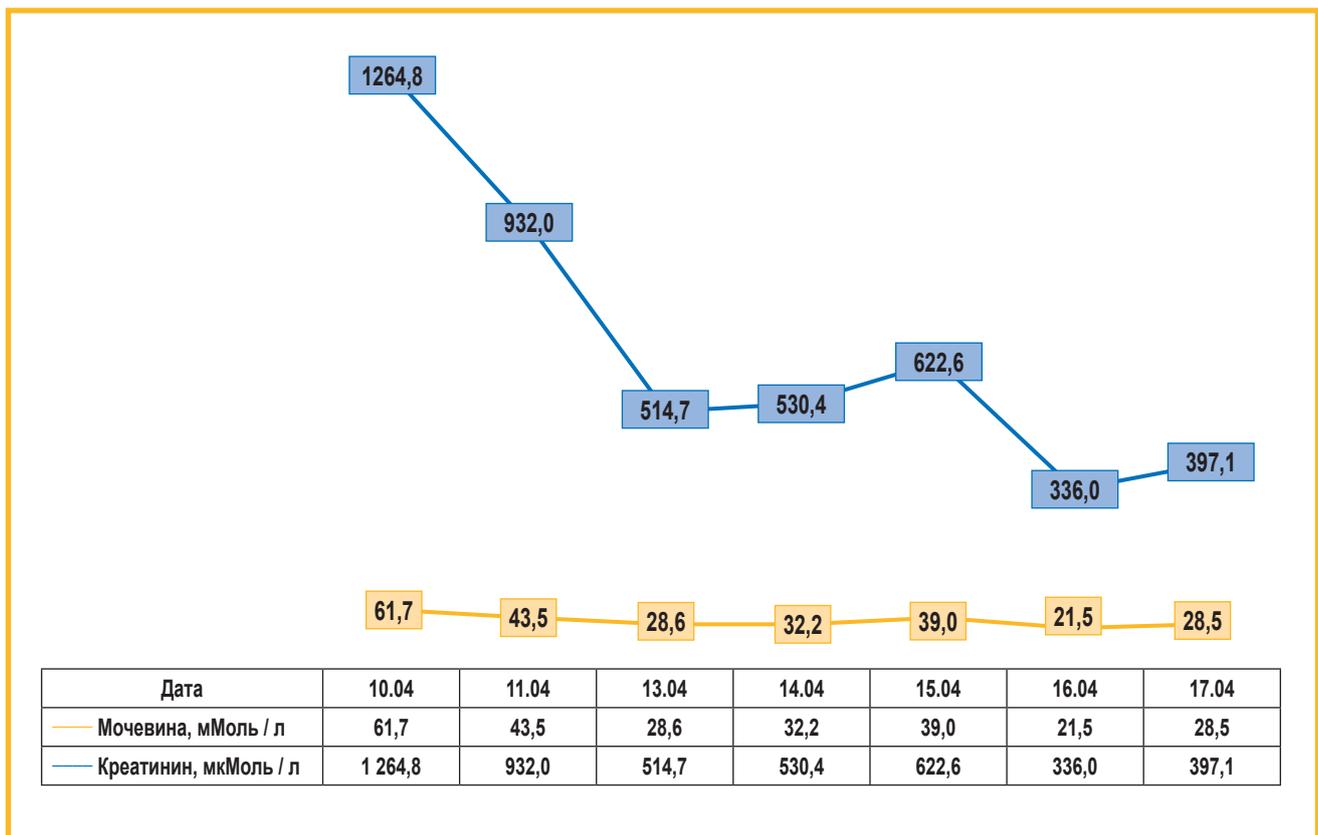


Рис. 5. Динамика уровня креатинина и мочевины с момента поступления, в ходе лечения и перевода в другой стационар больного К. Острое почечное повреждение не разрешилось

Figure 5. The creatinine and urea levels of the patient K. at the admission, during treatment and transfer to another hospital. The acute kidney injury has not resolved

Иммунофлюоресцентный анализ: IgG, IgM, IgA, C3, C1q – негативный результат.

Проведение иммуносупрессивной терапии осложнилось развитием инфекционной пневмонии на фоне иммунодефицита, потребовалась массивная антибактериальная и противовирусная терапия.

К концу мая удалось стабилизировать состояние пациента в виде разрешения отеочного синдрома и кровохарканья, снижения уровня СРБ (9,11 мг / л), повышения уровня гемоглобина до 103 г / л. К сожалению, повреждение почек оказалось необратимым, что привело к формированию зависимости от гемодиализа. Больной выписан под наблюдение терапевта, нефролога, ревматолога.

**Вопрос:** о каком варианте системного васкулита (с учетом имеющихся симптомов и синдромов (см. табл. 3)) может идти речь в данной клинической ситуации?

**Варианты ответов:**

- А – ГПА;
- Б – МПА;
- В – ЭГПА;
- Г – синдром Гудпасчера.

Ответ на клиническую задачу см. на стр. 135

**Таблица 3**  
*Актуальные симптомы и синдромы на момент установления диагноза*

**Table 3**  
*The symptoms and syndromes at the time of diagnosis*

Лихорадка
Одышка
Кровохарканье
«Матовое стекло» по данным КТ ОГК
Анемия
Нефротический синдром
Быстропрогрессирующий нефрит
Перикардит
Тромбоз глубоких вен
Синусит и мастоидит
АНЦА +

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

## Александр Григорьевич Чучалин. К 85-летию со дня рождения

### Aleksandr G. Chuchalin. To the 85<sup>th</sup> birthday



5 января 2025 г. основоположник отечественной пульмонологии, выдающийся врач, организатор медицинской науки и российского здравоохранения, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, председатель правления Российского респираторного общества (РРО) Александр Григорьевич Чучалин отметил значительную дату – 85 лет со дня рождения.

А.Г.Чучалин родился 5 января 1940 г. в Реутове Московской обл. В 1963 г., окончив 2-й МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, пришел на кафедру, возглавляемую академиком АМН СССР П.Н.Юрневым, сначала как клинический ординатор, затем продолжил обучение в аспирантуре. С 1967 г. А.Г.Чучалин прошел путь от аспиранта до заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, которой руководит и сегодня. В эти годы сформировался круг его научных интересов, охватывающий прежде всего различные аспекты патологии легких.

В 1967 г. А.Г.Чучалин защитил кандидатскую диссертацию «Клинико-биохимические параллели

у больных различными формами бронхиальной астмы», в 1974 г. — докторскую диссертацию «Астматическое состояние у больных бронхиальной астмой: этиология, патогенез, клиническая картина, классификация, лечение».

В 1974–1989 гг. Александр Григорьевич работал в 4-м Главном управлении при Минздраве СССР, осуществлявшем медицинское наблюдение и лечение высших должностных лиц СССР, в т. ч. Л.И.Брежнева, А.В.Андропова, А.А.Громыко и др.

В 1982 г. А.Г.Чучалин был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1986 г. — академиком АМН СССР. В 1987–1990 гг., будучи вице-президентом АМН СССР, А.Г.Чучалин инициировал несколько государственных программ, благодаря которым снизилась заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания в стране, в т. ч. среди беременных женщин с респираторной патологией. С 2013 г. А.Г.Чучалин является академиком отделения медицинских наук РАН.

С именем академика А.Г.Чучалина связано не только становление отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, научной и практической специальности «Пульмонология», но и организация пульмонологической службы в стране, утверждение должностной категории врача-пульмонолога, открытие специализированных кабинетов и пульмонологических отделений в поликлиниках и стационарах. В течение многих лет Александр Григорьевич возглавлял основанный им Научно-исследовательский институт пульмонологии. За короткий срок НИИ пульмонологии стал головным пульмонологическим центром в стране. Приоритетными направлениями исследований стали изучение механизмов формирования бронхолегочной патологии и программ реабилитации у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, разработка методов иммуносорбции, интенсивной пульмонологии, клиническая программа по ведению взрослых больных муковисцидозом и др. А.Г.Чучалин выступил инициатором проекта по разработке оригинальных отечественных бронхолитических препаратов (сальбутамол гемимукцинат, будесонид, тревентол, илметропия йодид и др.).

А.Г.Чучалин является основателем и президентом РРО. С 1991 г. РРО ежегодно проводит Национальный конгресс по болезням органов дыхания, в котором традиционно принимают участие ведущие отечественные и иностранные эксперты, организаторы здравоохранения, врачи разных специальностей. На протяжении ряда лет Александр Григорьевич избирался вице-президентом ERS.

Значительное внимание А.Г.Чучалин уделяет развитию национальных профилактических программ

и пропаганде здорового образа жизни. Под его руководством разработаны и реализуются программа по борьбе с табакокурением, образовательные программы для больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, программа амбулаторного и стационарного ведения взрослых больных муковисцидозом, реализация которой позволила увеличить продолжительность жизни пациентов с этим тяжелым заболеванием более чем на 20 лет.

В 2006 г. под руководством Александра Григорьевича впервые в России проведена успешная билатеральная трансплантация легких. В 2011 г. по инициативе и под руководством А.Г.Чучалина выполнена первая успешная пересадка легких пациентке с муковисцидозом. На сегодняшний день трансплантация легких у пациентов с различными инвалидизирующими хроническими бронхолегочными заболеваниями выполняется в нескольких медицинских центрах страны.

Безусловной заслугой А.Г.Чучалина является внедрение в практику самых передовых методов диагностики и лечения заболеваний легких, таких как пульсоксиметрия, полисомнографические исследования, определение маркеров воспаления в выдыхаемом воздухе, небулайзерная терапия, неинвазивная вентиляция легких, индукция мокроты и коррекция дыхательных расстройств во время сна, хирургическая редукция легочной ткани при эмфиземе, а также реабилитация пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и постковидном синдромом.

В последние годы выявлен огромный потенциал в области использования медицинских газов, в частности гелий-кислородных смесей и оксида азота. Под руководством академика А.Г.Чучалина медицинские газы более 25 лет изучаются и активно внедряются в клиническую практику при диагностике, лечении и реабилитации больных бронхолегочными заболеваниями. В период пандемии новой коронавирусной болезни эти научные разработки сыграли важную роль в лечении и реабилитации наиболее тяжелых пациентов. Также под руководством А.Г.Чучалина разработана и внедрена в клиническую практику уникальная инновационная методика восстановления легких и системы кровообращения после COVID-19 с помощью ингаляций медицинскими газами. В настоящее время академик А.Г.Чучалин избран Почетным Президентом вновь созданной Ассоциации по изучению медицинских газов.

Александр Григорьевич — создатель и научный руководитель государственной научно-технической программы «Здоровье населения России». По его инициативе разработана и ежегодно обновляется отечественная формулярная система «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» — информационно-методическая доктрина по рациональному использованию лекарственных препаратов, основанная на принципах доказательной медицины.

Александр Григорьевич — один из инициаторов создания Общества православных врачей России имени святителя Луки (Войно-Ясенецкого). По инициати-

ве и на средства Александра Григорьевича в поселке Большая Мурта возведен храм в честь канонизированного в 1995 г. святителя Луки (В.Ф.Войно-Ясенецкого).

А.Г.Чучалин является автором более 1 500 публикаций, десятков монографий, учебников и патентов, монографии «Энциклопедия редких болезней» (2014), «Болезни плевры» (2018), учебников «Основы клинической диагностики» (2008), «Клиническая диагностика: проблемно-ориентированный учебник по внутренней медицине» (2019) и др. Под редакцией А.Г.Чучалина вышли в свет «Белая книга. Пульмонология», «Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации на 2004–2008 годы», «Бронхиальная астма», «Хронические обструктивные болезни легких», «Пневмония», руководство для врачей «Респираторная медицина», «Основы клинической диагностики», «Клиническая диагностика». Александру Григорьевичу принадлежит один из самых высоких показателей индекса научного цитирования по Хиршу среди российских ученых. В 2018 г. по инициативе А.Г.Чучалина выпущена 10-томная «Библиотека биоэтики».

В 2024 г. под редакцией и на личные средства академика РАН А.Г.Чучалина опубликовано 3-е, дополненное и переработанное издание руководства «Респираторная медицина», составленное с учетом актуальных клинических рекомендаций, отражающее новейшие подходы к диагностике и лечению важнейших заболеваний органов дыхания. На страницах руководства обсуждаются основные клинические проблемы самых разнообразных форм легочной патологии, включая редкие заболевания, представлены современные методы диагностики и лечения заболеваний респираторной системы.

Академик А.Г.Чучалин — четырежды лауреат Государственной премии Правительства РФ: в области образования (2005), науки и техники — в разделе «Новые генерации противоастматических лекарственных средств» (1996); за разработку и практическое применение новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики первичной, резидуальной и вторичной легочной гипертензии (2002); за повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий (2010). За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу А.Г.Чучалин награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2005), является лауреатом национальных премий «Призвание» (2009), «За сбережение народа» (2019). За выдающиеся достижения в области клинической медицины первым из российских врачей удостоен международных премий «Золотой Гиппократ» (2002) и «Золотой стетоскоп» Евроазиатского общества терапевтов (2003).

В течение многих десятков лет Александр Григорьевич ежедневно значительное время уделяет подготовке будущих врачей, под его руководством подготовлены 65 профессоров, 70 докторов и 140 кан-

дидатов медицинских наук, создана крупная научная и терапевтическая школа, его ученики успешно работают не только в нашей стране, но и за рубежом – в США, Канаде, Великобритании, Швеции, Франции, Германии, Израиле. Заслуги А.Г.Чучалина признаны не только в России, но и за рубежом: он является почетным членом Европейской академии наук и искусств, Немецкого общества пульмонологов, Чешской академии наук, академии «Восток–Запад», академии Рамазини.

В 1990 г. Александр Григорьевич основал национальный научно-практический журнал «Пульмонология» и стал его бессменным главным редактором. За большой вклад журнала «Пульмонология» в формирование знаний врачей в период пандемии новой коронавирусной инфекции А.Г.Чучалин награжден почетным дипломом «Главный редактор года-2021».

Быть врачом – это большая ответственность, поэтому в медицине остаются только самые сильные и преданные делу люди. Бесценный опыт, преданность своей профессии и высочайшие нравственные

принципы Александра Григорьевича Чучалина всегда будут служить идеям добра и милосердия. Сотрудники редакции журнала «Пульмонология», коллеги и ученики с особенной теплотой и благодарностью поздравляют Александра Григорьевича с замечательной датой и выражают признательность за самый сложный труд, опыт и знания, которыми он так щедро делится с коллегами. Желаем крепкого здоровья на долгие годы, энергии и вдохновения!

В канун юбилея Александр Григорьевич получил поздравительные телеграммы от первых лиц государства и научного сообщества: президента РФ В.В.Путина; помощника президента РФ А.А.Фурсенко; помощника заместителя председателя Совета Безопасности РФ М.И.Триноги; руководителя ФМБА В.И.Скворцовой; вице-президента РАН, академика М.А.Пирадова, академика М.П.Кирпичникова; заместителя председателя Тюменской областной Думы Н.А.Шевчик; председателя Самарской губернской Думы, академика РАН Г.П.Котельникова и многих других.

		ф. ТГ-10
<b>ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ</b>		
<b>ТЕЛЕГРАММА</b>		
Прием: 5/01 го 11 час 31 мин. Бланк № 9 Принял: 	Для заметок адресата	
ТЕЛЕГРАММА		
МОСКВА 336021 85 05/01 1123=		
ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ УВЕДОМЛЕНИЕ ТЕЛЕГРАФОМ МОСКВА УЛИЦА ОСТРОВИТАНОВА 1 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ Н.И. ПИРОГОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ АКАДЕМИКУ РАН А.Г. ЧУЧАЛИНУ=		
УВАЖАЕМЫЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ВСКЛ ПОЗДРАВЛЯЮ ВАС С 85-ЛЕТНИМ ЮБИЛЕЕМ. ВЫ НАШЛИ СВОЕ ПРИЗВАНИЕ В ОДНОЙ ИЗ САМЫХ ГУМАННЫХ, МИЛОСЕРДНЫХ ПРОФЕССИЙ, СОСТОЯЛИСЬ КАК ЗАМЕЧАТЕЛЬНЫЙ ВРАЧ, ЯРКИЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ, ТАЛАНТЛИВЫЙ УЧЕНЫЙ И НАСТАВНИК. ЗА ГОДЫ ПЛОДОТВОРНОЙ МНОГОГРАННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВНЕСЛИ ОГРОМНЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЖЕЛАЮ ВАМ КРЕПКОГО ЗДОРОВЬЯ И ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАМЕЧЕННЫХ ПЛАНОВ И ЗАМЫСЛОВ.=В.ПУТИН ПР-11-		

 <h2 style="text-align: center;">ПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ ТЕЛЕГРАММА</h2>	
Прием: <u>3/01</u> го <u>13</u> час. <u>40</u> мин. Бланк № <u>17</u> Принял: _____	Для записок адресата
ТЕЛЕГРАММА	
МОСКВА 312019 108 03/01 1338=	
ПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ ВРУЧИТЬ 05/01 МОСКВА УЛИЦА ОСТРОВИТЯНОВА Д 1 ЗАВЕДУЩЕМУ КАФЕДРОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РНИМУ ИМ. Н.И.ПИРОГОВА А.Г.ЧУЧАЛИНУ=	
УВАЖАЕМЫЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ВСКЛ ПОЗДРАВЛЯЮ ВАС С 85-ЛЕТИЕМ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВСКЛ ПУСТЬ ЭТОТ ДЕНЬ БУДЕТ ДОБРЫМ, ИСКРЕННИМ И ВОЛНИТЕЛЬНЫМ, ПРИНЕСЕТ ВАМ РАДОСТЬ ОТ ВСТРЕЧИ С ДРУЗЬЯМИ И ОТ ТЕПЛЫХ СЛОВ, СКАЗАННЫХ ОТ ДУШИ ВСКЛ ЖЕЛАЮ ВАМ ДОБРОГО ЗДОРОВЬЯ И СОХРАНЕНИЯ ВСЕГО ХОРОШЕГО, ЧТО ЕСТЬ В ВАШЕЙ ЖИЗНИ. ПУСТЬ КАЖДЫЙ НОВЫЙ ДЕНЬ БУДЕТ НАПОЛНЕН РАДОСТНЫМИ И ЯРКИМИ СОБЫТИЯМИ, ВСЕГДА И ВО ВСЕМ СОПУТСТВУЕТ УДАЧА. МИРА, БЛАГОПОЛУЧИЯ И ДОЛГИХ ЛЕТ ЖИЗНИ ВАМ И ВАШИМ БЛИЗКИМ ВСКЛ С УВАЖЕНИЕМ, =ПОМОЩНИК ЗАМЕСТИТЕЛЯ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ СОВЕТА БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ М.ТРИНОГА НР А21-1-11 ОТ 05.01.2025Г.	



 <h2 style="text-align: center;">ПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ ТЕЛЕГРАММА</h2>	
Прием: <u>5/01</u> го <u>09</u> час. <u>15</u> мин. Бланк № <u>1</u> Принял: _____	Для записок адресата
ТЕЛЕГРАММА	
МОСКВА 336004 129 05/01 0905=	
ПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ МОСКВА УЛИЦА ОСТРОВИТЯНОВА 1 С 7 ЗАВЕДУЩЕМУ КАФЕДРОЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА, ПРОФЕССОРУ, Д.М.Н., АКАДЕМИКУ РАН А.Г. ЧУЧАЛИНУ=	
УВАЖАЕМЫЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ВСКЛ ОТ ИМЕНИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА СЕРДЕЧНО ПОЗДРАВЛЯЮ ВАС С 85-ЛЕТИЕМ ВСКЛ ВАШ ЖИЗНЕННЫЙ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПУТЬ - ЯРКИЙ ПРИМЕР БЕЗЗАВЕТНОГО СЛУЖЕНИЯ ОТЕЧЕСТВУ, НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ. ОСНОВОПОЛОЖНИК РОССИЙСКОЙ ШКОЛЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ, ВЫДАЮЩИЙСЯ ВРАЧ И УЧЕНЫЙ С МИРОВЫМ ИМЕНЕМ, ОРГАНИЗАТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ВСЮ СВОЮ ЖИЗНЬ ВЫ ПОСВЯТИЛИ НЕУСТАННОЙ РАБОТЕ НА БЛАГО ПАЦИЕНТОВ И СТРЕМЛЕНИЮ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ. ПРИМИТЕ ИСКРЕННИЕ ПОЗДРАВЛЕНИЯ И СЛОВА ГЛУБОКОЙ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ ЗА ВАШ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПЛОДОТВОРНУЮ НАУЧНУЮ, ПРОСВЕТИТЕЛЬСКУЮ, ОБЩЕСТВЕННУЮ И ПЕДАГОГИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ. ОТ ВСЕЙ ДУШИ ЖЕЛАЮ ВАМ КРЕПКОГО ЗДОРОВЬЯ, БЛАГОПОЛУЧИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ ВСЕХ ПОСТАВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ НА БЛАГО НАШЕЙ ВЕЛИКОЙ РОДИНЫ ВСКЛ=РУКОВОДИТЕЛЬ ФМБА РОССИИ В.И. СКВОРЦОВА=	



## Памяти Алексея Николаевича Кокосова

### Memory of Aleksey N. Kokosov



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, член-корр. Российской академии естественных наук (РАЕН), профессор Алексей Николаевич Кокосов родился 11 июля 1930 г. в селе Далматово Курганской обл.

По окончании лечебного факультета Свердловского медицинского института переведен на двухгодичный военно-морской факультет при 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П.Павлова, затем проходил службу в должности врача-терапевта базового лазарета Черноморского флота. В конце 1956 г. уволен в запас.

По возвращении в Свердловск поступил в двухгодичную клиническую аспирантуру на кафедру факультетской терапии медицинского института. Первые шаги в науке А.Н.Кокосов делал под руководством выдающихся терапевтов и ученых — заслуженных деятелей науки РФ профессоров Б.П.Кушелевского и П.К.Булатова. В 1959 г. защитил кандидатскую диссертацию «Функционально-диагностическое значение баллистокardiографии с физической нагрузкой у здоровых и больных с коронарной недостаточностью (стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом)», в 1967 г. — докторскую диссертацию на тему «Клини-

ко-патогенетическое изучение стенокардий различного генеза и их патогенетическая терапия с применением новых лекарственных средств», в том же году назначен руководителем терапевтической клиники первого в стране ВНИИ пульмонологии Минздрава СССР в Ленинграде (ныне — НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова). С тех пор научная, врачебная и педагогическая деятельность профессора А.Н.Кокосова связана с пульмонологией.

Сфера научных интересов А.Н.Кокосова чрезвычайно широка: клинико-функциональные и клинико-эпидемиологические исследования, клинические испытания новых лекарственных средств и методов лечения; немедикаментозные методы лечения; пути и методы медицинской реабилитации больных хроническими болезнями бронхов и легких; возможности превентивной реабилитации; проблемы саногенеза.

А.Н.Кокосов возглавлял работу по проведению клинической апробации и внедрению в практику метода разгрузочно-диетической терапии. В течение 11 лет исполнял обязанности главного пульмонолога Ленинграда. В эти годы были заложены основы специализированной пульмонологической помощи населению города (создание пульмонологических кабинетов, городских дифференциально-диагностических комиссий для диагностики наиболее сложных форм легочной патологии, организация первой в стране пульмонологической бригады скорой помощи и др.).

А.Н.Кокосов являлся членом редколлегии журнала «Пульмонология», членом правления Всероссийского научного общества пульмонологов, членом правления общества терапевтов Санкт-Петербурга, более 30 лет руководил пульмонологической секцией этого общества. А.Н.Кокосовым опубликованы 16 монографий, 4 сборника научных трудов, под его научным руководством защищены 42 кандидатских и 23 докторских диссертации. Его ученики возглавляют кафедры и руководят научно-практической работой врачей в медицинских учреждениях по всей России и за ее пределами. В разные годы достижения возглавляемого Алексеем Николаевичем терапевтического отделения были отмечены медалями ВДНХ, а сам он награжден знаком «Отличнику здравоохранения», дипломом РАЕН «Золотая кафедра России»; являлся членом ученых советов СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова по специальностям «Внутренние болезни» и «Пульмонология».

Алексей Николаевич скончался в 2017 г. в возрасте 87 лет в Санкт-Петербурге. Талант клинициста, ученого и педагога, широка интересов и знаний как в фундаментальной науке, так и в практических вопросах клинической деятельности ставят А.Н.Кокосова в ряд ведущих представителей российской медицинской науки.

## Ответ на клиническую задачу

### Answer to the challenge

**Правильный ответ:** А (гранулематоз с полиангиитом).

В пользу ГПА свидетельствуют такие проявления, как синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния с кровохарканьем, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, признаки поражения верхних дыхательных путей (хронический синусит), средний отит и мастоидит. Для МПА более характерно развитие гломерулонефрита, тогда как поражение легких встречается лишь у 1/3 больных (чаще выявляются «летучие» эозинофильные инфильтраты или легочный фиброз). Поражение верхних дыхательных путей и органов слуха нехарактерно, тогда как для ЭГПА характерна триада синдромов:

- неконтролируемая бронхиальная астма;
- гиперэозинофилия;
- некротический васкулит (легочное кровоизлияние и гломерулонефрит при ЭГПА встречаются крайне редко) [5].

По данным иммунологического обследования для ААВ характерны следующие факторы:

- при ГПА выявляются положительные антитела к протеиназе-3 (анти-ПР-3) (75 % случаев);
- при МПА – положительные антитела к миелопероксидазе (анти-МПО) (65 % случаев);
- при ЭГПА – анти-ПР-3 (5 % случаев) и анти-МПО (45 % случаев) [6].

Синдром Гудпасчера (болезнь анти-ГБМ) проявляется легочно-почечным синдромом без вовлечения других органов и систем. Иммунологическим маркером служат антитела к базальной мембране (анти-ГБМ) почек, высокие иммунные комплексы [7]. Обнаружение АНЦА нехарактерно.

#### Комментарий к задаче

В настоящее время васкулиты традиционно делятся на 3 группы в зависимости от размера пораженных сосудов, вовлеченных органов и наличия основного заболевания.

Среди васкулитов, классифицируемых в зависимости от размера пораженных сосудов, васкулиты мелких сосудов подразделяются на 2 группы:

- ААВ;
- васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами (синдром Гудпасчера и др.) [8].

В отличие от иммунокомплексного васкулита, ААВ характеризуются некротизирующим васкулитом (кровохарканье, гематурия) с небольшим количеством иммунных комплексов или без таковых и ассоциируются с обнаружением АНЦА. Затем в соответствии с клиническими, лабораторными, радиологическими

и морфологическими признаками ААВ подразделяются на 3 подгруппы (ГПА, МПА и ЭГПА) [6].

Кроме того, предпринимались попытки разделить ААВ на подгруппы в зависимости от типа АНЦА:

- миелопероксидаза-(МПО)-ААВ;
- протеиназа-3-(PR3)-ААВ;
- АНЦА-отрицательный васкулит (поскольку именно эти антитела играют ключевую роль в патогенезе ААВ) [9].

До настоящего времени предпринималось несколько попыток создания классификационных критериев ААВ:

- классификационные критерии ГПА и ЭГПА, предложенные Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology – ACR*, 1990) [5];
- алгоритм классификации ААВ и узелкового полиартериита, предложенный Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency – EMA*, 2007) [10];
- пересмотренная номенклатура васкулитов СНСС (2012) [8].

В 2022 г. АCR и Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (*European alliance of Associations for Rheumatology – EULAR*) предложены новые классификационные критерии, которые рекомендуется использовать у больных ААВ при исключении других медицинских состояний, имитирующих васкулит [11–13].

Обращают на себя внимание 2 явных отличия новых критериев АCR / EULAR (2022) от предыдущих. Одно из них заключается в том, что новые критерии разделены на клинические, лабораторные, рентгенологические и морфологические категории. Другое отличие состоит в том, что каждому критерию присваиваются баллы, общей суммой которых определяется вероятность диагноза ГПА, МПА или ЭГПА.

Итак, классификационные критерии АCR / EULAR (2022) для ГПА представлены 10 пунктами, объединенными в клинические, лабораторные, гистологические и рентгенологические критерии (табл. 4). При сумме баллов > 5 можно устанавливать диагноз ГПА. В представленном клиническом наблюдении число баллов (до проведения морфологического исследования почек) составило 11, этого достаточно для диагностики ГПА. Общая сумма баллов для диагностики МПА и ЭГПА оказалась ниже диагностического уровня.

Примечательно, что поражение верхних дыхательных путей и паренхимы легких оказались более чувствительными к иммуноподавляющей терапии, чем быстро прогрессирующий нефрит. Признак диффузного «матового стекла» по данным КТ ОГК в со-

**Таблица 4**  
**«Резюме» классификационных критериев**  
**Американского колледжа ревматологии / Европейского**  
**альянса ассоциаций ревматологов (2022) для**  
**гранулематоза с полиангиитом, микроскопического**  
**полиангиита, эозинофильного гранулематоза**  
**с полиангиитом [9]**

**Table 4**  
**“Summary” of the American College of Rheumatology /**  
**European Alliance of Rheumatology Associations**  
**classification criteria (2022) for granulomatosis with**  
**polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic**  
**granulomatosis with polyangiitis [9]**

Два требования: высокая вероятность васкулита мелких сосудов и исключение других заболеваний, имитирующих васкулит			
Клинические критерии:	ГПА	МПА	ЭГПА
• поражение носовых ходов	+3	-3	
• поражение хрящей	+2		
• тугоухость	+1		
• обструктивные заболевания легких			+3
• носовые полипы			+3
• множественный мононеврит			+1
Лабораторные критерии:			
PR3-АНЦА (или С-АНЦА)	+5	-1	-3*
МРО-АНЦА (или Р-АНЦА)	-1	+6	
• эозинофилия крови > 1 000 в 1 мкл	-4	-4	+5
• гематурия			-1
Морфологические критерии:			
• гранулема, гранулематозное воспаление, гигантские клетки	+2		
• малоиммунный гломерулонефрит	+1	+3	
• экстравазкулярное эозинофильное воспаление			+2
Рентгенологические критерии:			
• легочные узелки, легочные инфильтраты, часто с распадом	+2		
• легочный фиброз		+3	
• синусит, мастоидит	+1		
<b>Требуемое число баллов</b>	<b>≥ 5</b>	<b>≥ 5</b>	<b>≥ 6</b>

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; PR3 – протеиназа-3; МРО – миелопероксидаза; \* – критерии диагностики гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита традиционно включают почечный васкулит, который характеризуется наличием гематурии, дисморфизма эритроцитов (> 10 %) или сочетанием гематурии (≥ 2+) и протеинурии (≥ 2+) в анализах мочи.

Note: \*, The diagnostic criteria for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis traditionally include renal vasculitis, which is characterized by the presence of hematuria, red blood cell dysmorphism (> 10%), or a combination of hematuria (≥ 2+) and proteinuria (≥ 2+) in urine.

четании с кровохарканьем и тяжелой анемией скорее всего отражает синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния, морфологической основой которого является капиллярит легочных сосудов. Отрицательные результаты бронхоальвеолярного лаважа не противоречат данному предположению, т. к. исследование проведено после купирования кровохарканья в результате лечения.

## Заключение

Таким образом, по результатам проведенной биопсии почки практически подтвержден диагноз ГПА. Так, подавляющее большинство (96 %) пациентов с малоиммунным гломерулонефритом с полулуниями страдают ААВ [14]. Лечение, проведенное в соответствии с клиническими рекомендациями по ГПА [15], оказалось достаточно эффективным, достигнута положительная динамика процесса.

## Литература

- O'Gurek D., Choi, H.Y.J. Hemoptysis: evaluation and management. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (2): 144–151. Available at: <https://www.binass.sa.cr/mar22/5.pdf>
- Анаев Э.Х., Баранова И. А., Белевский А.С. Легочные васкулиты. *Терапевтический архив.* 2018; (3): 99–106. DOI: 10.26442/terarkh201890399-106.
- Илькович М.М., ред. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440.
- Байрашевская А.В., Дегтярева Н.Д., Раденска-Лоповок С.Г. АНЦА-ассоциированные васкулиты. *Архив патологии.* 2022; 84 (1): 50–58. DOI: 10.17116/ptol20228401150.
- Ross C., Makhzoum J. P., Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur. J. Rheumatol.* 2022; 9 (3): 153–166. DOI: 10.5152/eurjrh.2022.20248.
- Boyle N., O'Callaghan M., Ataya A. et al. Pulmonary renal syndrome: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2022; 18 (4): 220208. DOI: 10.1183/20734735.0208-2022.
- Reggiani F., L'Imperio V., Calatroni M. et al. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41 (4): 964–974. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/ter3k5.
- Puéalchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine.* 2020; 87 (6): 572–578. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.06.005.
- Pyo J.Y., Lee L.E., Park Y.B., Lee S.W. Comparison of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with previous criteria. *Yonsei Med. J.* 2023; 64 (1): 11–17. DOI: 10.3349/ymj.2022.0435.
- Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (2): R101. DOI: 10.1186/ar4550.
- Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 315–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
- Suppiah R., Robson J.C., Grayson P.C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
- Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 309–314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
- Kitching A.R., Hutchinson P., Atkins R.C., Holdsworth S.R. The role of flow cytometric ANCA detection in screening for acute pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (2): 365–370. DOI: 10.1093/ndt/gfg553.
- Ассоциация нефрологов России. Клинические рекомендации: Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). 2021. Доступно на: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>

Поступила: 07.08.24

Принята к печати: 11.12.24

## References

- O'Gurek D., Choi, H.Y.J. Hemoptysis: evaluation and management. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (2): 144–151. Available at: <https://www.binasss.sa.cr/mar22/5.pdf>
- Anaev E.K., Baranova I.A., Belevsky A.S. [Pulmonary vasculitis: diagnosis and treatment]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (3): 99–106. DOI: 10.26442/terarkh201890399-106 (in Russian).
- Il'kovich M.M. [Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440 (in Russian).
- Bayrashevskaya A.V., Degtyareva N.D., Radenska-Lopovok S.G. [ANCA-associated small-vessel vasculitides]. *Arkhiv patologii.* 2022; 84 (1): 50–58. DOI: 10.17116/patol20228401150 (in Russian).
- Ross C., Makhzoum J. P., Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur. J. Rheumatol.* 2022; 9 (3): 153–166. DOI: 10.5152/eurjrh.2022.20248.
- Boyle N., O'Callaghan M., Ataya A. et al. Pulmonary renal syndrome: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2022; 18 (4): 220208. DOI: 10.1183/20734735.0208-2022.
- Reggiani F., L'Imperio V., Calatroni M. et al. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2023; 41 (4): 964–974. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/tep3k5.
- Puéal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine.* 2020; 87 (6): 572–578. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.06.005.
- Pyo J.Y., Lee L.E., Park Y.B., Lee S.W. Comparison of the 2022 ACR/EULAR classification criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with previous criteria. *Yonsei Med. J.* 2023; 64 (1): 11–17. DOI: 10.3349/ymj.2022.0435.
- Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (2): R101. DOI: 10.1186/ar4550.
- Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 315–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221795.
- Suppiah R., Robson J.C., Grayson P.C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 321–326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.
- Grayson P.C., Ponte C., Suppiah R. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 309–314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
- Kitching A.R., Hutchinson P., Atkins R.C., Holdsworth S.R. The role of flow cytometric ANCA detection in screening for acute pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (2): 365–370. DOI: 10.1093/ndt/gfg553.
- Association of Nephrologists of Russia. [Clinical recommendations: Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis)]. 2021. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf> (in Russian).

Received: August 07, 2024

Accepted for publication: December 11, 2024

## Информация об авторах / Authors Information

**Бобков Евгений Валерьевич** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6343-5771>)

**Evgeny V. Bobkov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6343-5771>)

**Бродская Ольга Наумовна** – к. м. н., доцент кафедры Госпитальной терапии Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

**Olga N. Brodskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

**Daria Yu. Gripas**, VI year Student, 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.: (985) 452-37-52; e-mail: dagripas@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-0864>)

**Daria Yu. Gripas** – студентка VI курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 452-37-52; e-mail: dagripas@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-0864>)

**Daria Yu. Gripas**, VI year Student, 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.: (985) 452-37-52; e-mail: dagripas@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2083-0864>)

## Участие авторов

**Бобков Е.В.** – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Бродская О.Н.** – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Грипас Д.Ю.** – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

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

## Authors Contribution

**Evgeny V. Bobkov** – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

**Olga N. Brodskaya** – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

**Daria Yu. Gripas** – concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

All the 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.

## Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2024 году

### Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2024

#### Передовая статья

- Авдеев С.Н. см. Рудаков Ю.В.*  
**Ванин А.Ф.**  
 Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных ..... 3, 311
- Волошин Н.И. см. Рудаков Ю.В.*  
*Даниленко С.О. см. Логинова И.Ю.*  
*Жеравин А.А. см. Логинова И.Ю.*  
*Каменская О.В. см. Логинова И.Ю.*  
*Клиноква А.С. см. Логинова И.Ю.*  
*Кондратьева Е.И. см. Куцев С.И.*  
*Кофиади И.А. см. Павлова К.С.*  
*Красильников С.Э. см. Логинова И.Ю.*  
*Курбачева О.М. см. Павлова К.С.*  
*Куцев С.И., Щагина О.А., Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И.*  
 ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта ..... 2, 151
- Логинова И.Ю., Каменская О.В., Даниленко С.О., Клиноква А.С., Поротникова С.С., Жеравин А.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М.*  
 Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации ..... 4, 471
- Медведев О.С.*  
 Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме ..... 1, 7
- Мельяновская Ю.Л. см. Куцев С.И.*  
*Осокин А.А. см. Павлова К.С.*  
**Ота Ш.**  
 Терапия водородом: от идеи до практического применения ..... 5, 624
- 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 ..... 6, 788
- Поротникова С.С. см. Логинова И.Ю.*  
*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 ..... 6, 775
- Салухов В.В. см. Рудаков Ю.В.*  
*Тимошенко Д.О. см. Павлова К.С.*  
*Харитонов М.А. см. Рудаков Ю.В.*  
*Чернявский А.М. см. Логинова И.Ю.*  
**Чучалин А.Г.**  
 Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство ..... 5, 634
- Чучалин А.Г.*  
 Оксид азота – молекула XXI века ..... 3, 326
- Щагина О.А. см. Куцев С.И.*

#### Клинические рекомендации

- Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Анаев Э.Х., Мизерницкий Ю.Л.,*

- Лямин А.В., Зырянов С.К., Гембицкая Т.Е., Тарабрин Е.А., Селимзянова Л.Р., Куцев С.И.*  
 Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекомендаций 2024 года ..... 2, 158
- Анаев Э.Х. см. Авдеев С.Н.*  
*Гембицкая Т.Е. см. Авдеев С.Н.*  
*Зырянов С.К. см. Авдеев С.Н.*  
*Козлов Р.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Кондратьева Е.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Куцев С.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Лямин А.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Мизерницкий Ю.Л. см. Авдеев С.Н.*  
*Намазова-Баранова Л.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Селимзянова Л.Р. см. Авдеев С.Н.*  
*Тарабрин Е.А. см. Авдеев С.Н.*

#### Оригинальные исследования

- Абашев А.Р. см. Визель А.А.*  
*Абдулганиева Д.И. см. Шадрина В.В.*  
*Авдеев И.С. см. Царева Н.А.*  
*Авдеев С.Н. см. Архипов В.В.*  
*Авдеев С.Н. см. Визель А.А.*  
*Авдеев С.Н. см. Кондратьева Е.И.*  
*Авдеев С.Н. см. Царева Н.А.*  
*Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Костина Н.Э., Кочегарова Е.Ю., Аристов А.И., Трущенко Н.В., Чикина С.Ю., Нуралиева Г.С., Попова Н.В., Свиридо Д.А., Скальский С.В., Тиханов Д.А., Тихонович Э.Л.*  
 Бремя тяжелых обострений, их связь с клиническими исходами и использованием ресурсов здравоохранения в российской популяции пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субанализ российской популяции международного исследования EXACOS International ..... 3, 427
- Амелина Е.Л. см. Шадрина В.В.*  
*Анаев Э.Х. см. Глаис Х.*  
*Ананьева О.Ю. см. Архипов В.В.*  
*Антипушина Д.Н. см. Смирнова М.И.*  
*Антонов В.Н. см. Авдеев С.Н.*  
*Аристов А.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Артёмьева М.М. см. Куропаткина Т.А.*  
*Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шпилова И.А., Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю.*  
 Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR ..... 5, 676
- Атаман К.С. см. Царева Н.А.*  
*Баранова И.А. см. Костинов М.П.*  
*Баранова И.А. см. Позднякова Д.Д.*  
*Белевский А.С. см. Глаис Х.*  
*Бельтюков Е.К. см. Наумова В.В.*  
*Биличенко Т.Н. см. Быстрицкая Е.В.*  
*Бишева И.В. см. Костинов М.П.*  
*Богданова Н.Л. см. Смирнова М.И.*  
*Бондаренко Г.Н. см. Куропаткина Т.А.*

- Бородулина Е.А., Пушкин С.Ю., Яковлева Е.В., Люкшин Д.В., Поваляев Е.И.*  
Характеристика пациентов с впервые выявленным саркоидозом на этапе применения инвазивных методов диагностики ..... 4, 478
- Брагина Е.Е. см. Кондратьева Е.И.*
- Бричкин Ю.Д. см. Пичугин В.В.*
- Булатенко Н.В. см. Краснова М.Г.*
- Булатецкий С.В. см. Готов С.И.*
- Буранов С.Н. см. Пичугин В.В.*
- Бухарова Т.Б. см. Краснова М.Г.*
- Быстрицкая Е.В., Билченко 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. .... 6, 801
- Бяловский Ю.Ю. см. Готов С.И.*
- Ванькова Е.И. см. Архипов В.В.*
- Вейко Р.В. см. Киян Т.А.*
- Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Шаймуратов Р.И., Тихонов А.В., Абашев А.Р., Визель Л.А.*  
Результаты анализа регистра пациентов с саркоидозом Республики Татарстан ..... 4, 487
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.*
- Визель Л.А. см. Визель А.А.*
- Вишнева Е.М. см. Архипов В.В.*
- Власова А.В. см. Шадрина В.В.*
- Воронкова А.Ю. см. Шадрина В.В.*
- Гайнитдинова В.В. см. Костинов М.П.*
- Готов С.И., Урясьев О.М., Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В., Пономарева И.Б.*  
Интрапульмональная электронная аускультация при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких ..... 5, 688
- Гольдштейн Д.В. см. Краснова М.Г.*
- Горошков А.В. см. Царева Н.А.*
- Гуманова Н.Г. см. Смирнова М.И.*
- Гуфранов Х.Ф. см. Куропаткина Т.А.*
- Данилова Д.А. см. Пичугин В.В.*
- Демченко А.Г. см. Киян Т.А.*
- Дерюгина А.В. см. Пичугин В.В.*
- Домнин С.Е. см. Пичугин В.В.*
- Драпкина О.М. см. Смирнова М.И.*
- Есауленко Д.И. см. Куропаткина Т.А.*
- Ефремова А.С. см. Краснова М.Г.*
- Жекайте Е.К. см. Шадрина В.В.*
- Журко С.А. см. Пичугин В.В.*
- Зарманбетова О.Т. см. Кароли Н.А.*
- Зыков К.А. см. Наумова В.В.*
- Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.*
- Игнатова Г.Л. см. Фомина Д.С.*
- Илькович Ю.М. см. Архипов В.В.*
- Кабанова Т.Г. см. Фомина Д.С.*
- Камаев А.В., Ключина Ю.Б., Трусова О.В.*  
Опыт использования циклосонида в базисной терапии недостаточно контролируемой бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения у подростков..... 4, 506
- Камелева А.А. см. Фомина Д.С.*
- Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т.*  
Особенности суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с фенотипом бронхиальной астмы с ожирением ..... 5, 700
- Карпова О.А. см. Кондратьева Е.И.*
- Кириллова Н.А. см. Архипов В.В.*
- Киселева Д.В. см. Наумова В.В.*
- Киян Т.А. см. Кондратьева Е.И.*
- Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г., Вейко Р.В., Кондратьева Е.И.*  
Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии ..... 2, 184
- Ключина Ю.Б. см. Камаев А.В.*
- Клячина Е.С. см. Наумова В.В.*
- Княжеская Н.П. см. Тлаис Х.*
- Козырева Л.С. см. Фомина Д.С.*
- Кондакова Ю.А. см. Шадрина В.В.*
- Кондратьева Е.И. см. Киян Т.А.*
- Кондратьева Е.И. см. Краснова М.Г.*
- Кондратьева Е.И. см. Шадрина В.В.*
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мерзоева З.М., Карпова О.А., Брагина Е.Е., Рыжкова О.П., Попова В.М., Старинова М.А., Черных В.Б.*  
Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера ..... 2, 194
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д.*  
Эффективность и безопасность тройной терапии (элексафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение..... 2, 218
- Концевая А.В. см. Смирнова М.И.*
- Костина Н.Э. см. Авдеев С.Н.*
- 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 ..... 6, 846
- Косякова Н.И. см. Фомина Д.С.*
- Кочегарова Е.Ю. см. Авдеев С.Н.*
- Кошляевская Я.Н. см. Смирнова М.И.*
- 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 ..... 6, 857
- Красовский С.А. см. Краснова М.Г.*
- Красовский С.А. см. Шадрина В.В.*
- Крюкова Н.О. см. Костинов М.П.*
- Куделя Л.М. см. Фомина Д.С.*
- Кудрявцева Э.З. см. Визель А.А.*
- Кузубова Н.А. см. Фомина Д.С.*
- Курехян А.С. см. Смирнова М.И.*
- Куркиева Ф.Т. см. Царева Н.А.*
- Куропаткина Т.А., Гуфранов Х.Ф., Сычев Ф.Ю., Артемьева М.М., Бондаренко Г.Н., Есауленко Д.И., Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Медведева Н.А., Медведев О.С.*  
Влияние ингаляций водорода на сердечно-сосудистые и интерстициальные компоненты легочной гипертензии в экспериментах на крысах ..... 1, 19
- Лаврова А.Е. см. Шадрина В.В.*
- Лагутина Т.А. см. Архипов В.В.*
- Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.*
- Лещенко И.В. см. Фомина Д.С.*
- Литинская О.А. см. Смирнова М.И.*
- Люкшин Д.В. см. Бородулина Е.А.*
- Макаров В.В. см. Смирнова М.И.*
- Макарова М.А. см. Самсонова М.В.*
- Медведев О.С. см. Куропаткина Т.А.*

- Медведева Н.А. см. Куропаткина Т.А.  
 Мельяновская Ю.Л. см. Краснова М.Г.  
 Мержоева З.М. см. Кондратьева Е.И.  
 Мержоева З.М. см. Царева Н.А.  
 Метельская В.А. см. Смирнова М.И.  
 Мизерницкий Ю.Л. см. Новак А.А.  
 Мишарин В.М. см. Быстрицкая Е.В.  
 Мокроусова Д.О. см. Краснова М.Г.  
 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 ..... 6, 832  
 Нашатырева М.С. см. Трофименко И.Н.  
 Неклюдова Г.В. см. Царева Н.А.  
 Никифорова И.О. см. Наумова В.В.  
 Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л.  
 Клинико-генетические параллели у детей с первичной  
 цилиарной дискинезией ..... 2, 176  
 Нуралиева Г.С. см. Авдеев С.Н.  
 Нуралиева Г.С. см. Царева Н.А.  
 Одинаева Н.Д. см. Кондратьева Е.И.  
 Орлов А.В. см. Шадрин В.В.  
 Осипова Г.Л. см. Архипов В.В.  
 Осипов В.Н. см. Костинов М.П.  
 Паснова Е.В. см. Кондратьева Е.И.  
 Пахомов П.В. см. Самсонова М.В.  
 Першина Е.С. см. Самсонова М.В.  
 Пинегина Ю.С. см. Шадрин В.В.  
 Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Шишин А.С.,  
 Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В.,  
 Бричкин Ю.Д., Данилова Д.А.  
 Первый опыт комбинированного применения оксида  
 азота и молекулярного водорода в обеспечении  
 операций на сердце у пациентов высокого риска ..... 1, 32  
 Повалев Е.И. см. Бородулина Е.А.  
 Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д., Чучалин А.Г.  
 Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород):  
 комбинированная терапия, оценка безопасности ..... 1, 42  
 Покровская М.С. см. Смирнова М.И.  
 Полойко А.А. см. Шадрин В.В.  
 Пономарева И.Б. см. Готов С.И.  
 Попова В.М. см. Кондратьева Е.И.  
 Попова Н.В. см. Авдеев С.Н.  
 Пушкин С.Ю. см. Бородулина Е.А.  
 Рыжкова О.П. см. Кондратьева Е.И.  
 Рязанов М.В. см. Пичугин В.В.  
 Самойленко Т.В. см. Куропаткина Т.А.  
 Самсонова М.В., Тимофеева А.С., Пахомов П.В., Першина Е.С.,  
 Черняев А.Л., Макарова М.А., Черняк А.В.  
 Лимфангиолейомиоматоз: рентгеноморфологические  
 сопоставления ..... 1, 50  
 Свиридо Д.А. см. Авдеев С.Н.  
 Селемир В.Д. см. Позднякова Д.Д.  
 Семькин С.Ю. см. Шадрин В.В.  
 Скальский С.В. см. Авдеев С.Н.  
 Смирнихина С.А. см. Киян Т.А.  
 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.,  
 Драткина 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 ..... 6, 810  
 Соколова Е.С. см. Костинов М.П.  
 Старинова М.А. см. Кондратьева Е.И.  
 Суворков П.А. см. Наумова В.В.  
 Суворова О.А. см. Царева Н.А.  
 Сходова С.А. см. Костинов М.П.  
 Сычев Ф.Ю. см. Куропаткина Т.А.  
 Тимофеева А.С. см. Самсонова М.В.  
 Тиханов Д.А. см. Авдеев С.Н.  
 Тихонов А.В. см. Визель А.А.  
 Тихонович Э.Л. см. Авдеев С.Н.  
 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 ..... 6, 822  
 Тришина С.В. см. Шадрин В.В.  
 Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А.  
 Ошибки диагностики интерстициальных заболеваний  
 легких по данным регистра в Иркутске ..... 4, 498  
 Трофимов В.И. см. Архипов В.В.  
 Трусова О.В. см. Камаев А.В.  
 Трушенко Н.В. см. Авдеев С.Н.  
 Трушенко Н.В. см. Царева Н.А.  
 Урьясов О.М. см. Готов С.И.  
 Фатхуллина И.Р. см. Кондратьева Е.И.  
 Федоров С.А. см. Пичугин В.В.  
 Фомина Д.С., Иенатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А.,  
 Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А.,  
 Лещенко И.В., Шульженко Л.В.  
 Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной  
 бронхиальной астме: результаты проспективного  
 исследования BEST в условиях реальной клинической  
 практики в России ..... 3, 441  
 Фурман Е.Г. см. Шадрин В.В.  
 Хромова Е.А. см. Костинов М.П.  
 Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Ярошецкий А.И., Нуралиева Г.С.,  
 Куркиева Ф.Т., Шмидт А.Е., Суворова О.А., Горошков А.В.,  
 Атаман К.С., Авдеев И.С., Мержоева З.М., Трушенко Н.В.,  
 Авдеев С.Н.  
 Исследование эффективности и безопасности высоких  
 доз ингаляционного оксида азота у пациентов  
 с внебольничной пневмонией: пилотное исследование... 3, 417  
 Черных В.Б. см. Кондратьева Е.И.  
 Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.  
 Черняк А.В. см. Самсонова М.В.  
 Черняк Б.А. см. Трофименко И.Н.  
 Чикина С.Ю. см. Авдеев С.Н.  
 Чучалин А.Г. см. Костинов М.П.  
 Чучалин А.Г. см. Позднякова Д.Д.  
 Шадрин В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д.,  
 Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г.,  
 Кондратьева Е.И.  
 Переносимость первой дозы ингаляционного  
 маннитола у детей с муковисцидозом ..... 4, 515  
 Шадрин В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К.,  
 Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С.,  
 Лаерова А.Е., Тришина С.В., Абдулганиева Д.И., Семькин С.Ю.,  
 Власова А.В.  
 Результаты проспективного открытого наблюдательного  
 исследования применения препарата дорназа альфа  
 в составе комплексной терапии у пациентов  
 с муковисцидозом ..... 2, 206  
 Шаймуратов Р.И. см. Визель А.А.  
 Шакирова Г.Р. см. Визель А.А.  
 Шангина О.А. см. Архипов В.В.  
 Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.

Шерман В.Д. см. Шадрина В.В.  
 Шишлова И.А. см. Архипов В.В.  
 Шишин А.С. см. Пичугин В.В.  
 Шишкина В.В. см. Куропаткина Т.А.  
 Шмидт А.Е. см. Царева Н.А.  
 Шульженко Л.В. см. Фомина Д.С.  
 Щелькалина С.П. см. Глаис Х.  
 Юдин С.М. см. Смирнова М.И.  
 Яковлева Е.В. см. Бородулина Е.А.  
 Ярошецкий А.И. см. Царева Н.А.

## Обзоры

Авдеев С.Н. см. Будневский А.В.  
 Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.  
 Авдеев С.Н. см. Трушенко Н.В.  
 Авдеев С.Н. см. Хачатуров М.В.  
 Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Бельснер М.С.  
 Потенциальные возможности использования  
 N-ацетилцистеина при респираторной патологии ..... 1, 105  
 Баженов А.В., Кочурова А.В., Петрунина Е.М.,  
 Бердников Р.Б., Овчинникова Е.А.  
 Легочная гиалинизирующаяся гранулема:  
 обзор литературы и презентация случая ..... 5, 719  
 Баранова И.А. см. Нгуен Х.К.  
 Бельснер М.С. см. Антонов В.Н.  
 Бердников Р.Б. см. Баженов А.В.  
 Берстнева С.В. см. Пономарева И.Б.  
 Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Савушкина И.А.,  
 Шкатова Я.С., Шишкина В.В.  
 Роль тучных клеток в патогенезе хронической  
 обструктивной болезни легких ..... 1, 65  
 Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.  
 Поражения легких при лимфопролиферативных  
 заболеваниях ..... 4, 522  
 Глотов С.И. см. Пономарева И.Б.  
 Диль О.С. см. Чернышова А.Л.  
 Игнатова Г.Л. см. Антонов В.Н.  
 Карпова А.А., Сергеев Н.И., Никитин П.А., Солодкий В.А.,  
 Котляров П.М., Худнов Н.В., Цаллагова З.С., Солдатов Д.Г.  
 Симптом «матового стекла» при заболеваниях легких:  
 особенности лучевой диагностики и корректной  
 интерпретации ..... 1, 90  
 Конищева А.Ю. см. Костинов А.М.  
 Костинов А.М., Конищева А.Ю.  
 Перспективы применения вакцинации против  
 пневмококковой инфекции с позиций фенотипической  
 дифференцировки бронхиальной астмы ..... 5, 708  
 Котляров П.М. см. Карпова А.А.  
 Котляров П.М. см. Лагзуева И.Д.  
 Кочурова А.В. см. Баженов А.В.  
 Лагзуева И.Д., Черниченко Н.В., Котляров П.М.,  
 Солдатов Д.Г., Солодкий В.А.  
 Диагностика и дифференциальная диагностика  
 очаговых образований легких ..... 4, 533  
 Луняков В.А. см. Пономарева И.Б.  
 Наумов А.Г., Шпрыков А.С.  
 Различные подходы к коррекции уровня приверженности  
 лечению больных туберкулезом. Перспективы  
 использования аддитивных технологий  
 во фтизиатрической практике ..... 1, 80  
 Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г.  
 Применение ингаляций оксида азота при COVID-19 ..... 3, 454  
 Никитин П.А. см. Карпова А.А.  
 Николенко А.М. см. Трушенко Н.В.

Худнов Н.В. см. Карпова А.А.  
 Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.  
 Овчинникова Е.А. см. Баженов А.В.  
 Петрунина Е.М. см. Баженов А.В.  
 Позднякова Д.Д. см. Нгуен Х.К.  
 Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М.,  
 Берстнева С.В., Луняков В.А.  
 «Непонятный» кашель ..... 6, 879  
 Рагино Ю.И. см. Худякова А.Д.  
 Рунихина Н.К. см. Сергеева В.А.  
 Савушкина И.А. см. Будневский А.В.  
 Сергеев Н.И. см. Карпова А.А.  
 Сергеева В.А., Рунихина Н.К.  
 Респираторная саркопения: патогенетические аспекты,  
 подходы к диагностике ..... 6, 869  
 Солдатов Д.Г. см. Карпова А.А.  
 Солдатов Д.Г. см. Лагзуева И.Д.  
 Солодкий В.А. см. Карпова А.А.  
 Солодкий В.А. см. Лагзуева И.Д.  
 Суворова О.А. см. Трушенко Н.В.  
 Трушенко Н.В., Николенко А.М., Суворова О.А., Авдеев С.Н.  
 Биомаркеры и генетические предикторы при  
 гиперчувствительном пневмоните ..... 6, 896  
 Трущук Ю.М. см. Чернышова А.Л.  
 Урясьев О.М. см. Пономарева И.Б.  
 Хачатуров М.В., Царева Н.А., Авдеев С.Н.  
 Новые подходы в лечении легочной артериальной  
 гипертензии ..... 6, 887  
 Худякова А.Д., Рагино Ю.И.  
 Влияние адипоцитокинов на бронхолегочную систему  
 при абдоминальном ожирении ..... 1, 74  
 Цаллагова З.С. см. Карпова А.А.  
 Царева Н.А. см. Хачатуров М.В.  
 Черниченко Н.В. см. Лагзуева И.Д.  
 Чернышова А.Е. см. Чернышова А.Л.  
 Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С.,  
 Чернышова А.Е.  
 Рак легкого и беременность ..... 4, 544  
 Черняков А.А. см. Чернышова А.Л.  
 Чучалин А.Г. см. Нгуен Х.К.  
 Шишкина В.В. см. Будневский А.В.  
 Шкатова Я.С. см. Будневский А.В.  
 Шпрыков А.С. см. Наумов А.Г.

## Лекции

Белевский А.С. см. Карчевская Н.А.  
 Василев Р.Г. см. Нестеров С.В.  
 Карчевская Н.А., Белевский А.С.  
 Дефицит  $\alpha 1$ -антитрипсина ..... 2, 225  
 Нестеров С.В., Рогов А.Г., Василев Р.Г.  
 Митохондрии как ключевая мишень воздействия  
 молекулярного водорода ..... 1, 59  
 Рогов А.Г. см. Нестеров С.В.

## Клиническая фармакология

Авдеев С.Н. см. Трофименко И.Н.  
 Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С.,  
 Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ненашева Н.М.  
 Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля  
 над бронхиальной астмой на базисной терапии средними  
 дозами ингаляционных глюкокортикостероидов /  
 длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов. Резолюция  
 Совета экспертов ..... 5, 746

- Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Айсанов З.Р., Антонов В.Н., Архипов В.В., Бородулина Е.А., Визель А.А., Вишнева Е.А., Демко И.В., Емельянов А.И., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М.*  
 Практические аспекты применения левосальбутамола у взрослых и детей во врачебной практике: резолюция Совета экспертов ..... 4, 576
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.*  
*Айсанов З.Р. см. Трофименко И.Н.*  
*Антонов В.Н. см. Авдеев С.Н.*  
*Архипов В.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Бородулина Е.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Визель А.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Вишнева Е.А. см. Авдеев С.Н.*  
*Демко И.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Емельянов А.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Зайцев А.А. см. Лещенко И.В.*  
*Зайцев А.А. см. Трофименко И.Н.*  
*Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.*  
*Ильина Н.И. см. Авдеев С.Н.*  
*Курбачева О.М. см. Авдеев С.Н.*  
*Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.*  
*Лещенко И.В., Зайцев А.А.*  
 N-ацетилцистеин — препарат для базисной и симптоматической терапии хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких ..... 5, 756
- Намазова-Баранова Л.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Ненашева Н.М. см. Авдеев С.Н.*  
*Трофименко И.Н., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Зайцев А.А.*  
 Эрдостеин в лечении острых и хронических заболеваний дыхательной системы: резолюция научного форума экспертов «В центре внимания» ..... 5, 734
- Организация здравоохранения**
- Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.*  
*Басюкова Н.А. см. Павлинова Е.Б.*  
*Бельснер М.С. см. Игнатова Г.Л.*  
*Блинова Е.В. см. Игнатова Г.Л.*  
*Глушкова Т.В. см. Лещенко И.В.*  
*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 ..... 1, 115
- Киришина И.А. см. Павлинова Е.Б.*  
*Корнеева Т.Ю. см. Павлинова Е.Б.*  
*Лещенко И.В., Глушкова Т.В., Трифанова Н.М., Эсаулова Н.А.*  
 Диагностические и организационные аспекты интерстициальных заболеваний легких в специализированном центре ..... 6, 920
- Медведева Д.А. см. Павлинова Е.Б.*  
*Павлинова Е.Б., Сафонова Т.И., Киришина И.А., Медведева Д.А., Корнеева Т.Ю., Басюкова Н.А., Шевлякова А.А.*  
 Опыт работы Центра муковисцидоза Омской области ..... 2, 231
- Сафонова Т.И. см. Павлинова Е.Б.*  
*Трифанова Н.М. см. Лещенко И.В.*  
*Шевлякова А.А. см. Павлинова Е.Б.*  
*Эсаулова Н.А. см. Лещенко И.В.*
- Заметки из практики**
- Абрамян М.А. см. Овсянников Д.Ю.*  
*Акопов А.Л. см. Молодцова В.П.*  
*Амелина Е.Л. см. Шумкова Г.Л.*
- Баймаканова Г.Е., Кириченко Н.Д., Карнаухов Н.С., Коляго Е.М., Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Грипас Д.Ю., Уколова С.К.*  
 Диффузная идиопатическая гиперплазия нейрэндокринных клеток легких у взрослых ..... 4, 559
- Бельтюков Е.К. см. Наумова В.В.*  
*Беляков М.М. см. Самсонова М.В.*  
*Берикханов З.Г. см. Самсонова М.В.*  
*Босенко Ю.А. см. Симонова О.И.*  
*Бродская О.Н. см. Баймаканова Г.Е.*  
*Бутюгина И.Н. см. Баймаканова Г.Е.*  
*Вишнева Е.А. см. Симонова О.И.*  
*Горев В.В. см. Овсянников Д.Ю.*  
*Горина Ю.В. см. Симонова О.И.*  
*Грипас Д.Ю. см. Баймаканова Г.Е.*  
*Давыдов И.С. см. Овсянников Д.Ю.*  
*Двораковская И.В. см. Молодцова В.П.*  
*Дворецкая М.А. см. Молодцова В.П.*  
*Джовмардова Е.Д. см. Кондратенко О.В.*  
*Зайцев А.А. см. Макаревич А.М.*  
*Зыков К.А. см. Наумова В.В.*  
*Карнаухов Н.С. см. Баймаканова Г.Е.*  
*Кириченко Н.Д. см. Баймаканова Г.Е.*  
*Коляго Е.М. см. Баймаканова Г.Е.*  
*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 ..... 6, 904
- Красовский С.А. см. Шумкова Г.Л.*  
*Крылова Н.А. см. Шумкова Г.Л.*  
*Кустова О.В. см. Симонова О.И.*  
*Лазарева А.В. см. Симонова О.И.*  
*Леонидова К.О. см. Прибылова Н.Н.*  
*Лепешкова Т.С. см. Наумова В.В.*  
*Лямин А.В. см. Кондратенко О.В.*  
*Макаревич А.М., Зайцев А.А., Макаревич Е.М.*  
 Синдром Свайера—Джеймса—Маклауда у взрослого мужчины ..... 5, 727
- Макаревич Е.М. см. Макаревич А.М.*  
*Маршала С.Н. см. Резник Е.В.*  
*Мержоева З.М. см. Самсонова М.В.*  
*Мирошниченко В.П. см. Овсянников Д.Ю.*  
*Молодцова В.П., Двораковская И.В., Дворецкая М.А., Собченко С.А., Акопов А.Л.*  
 Пластический бронхит с развитием ателектаза и бронхоэктазов при длительном течении бронхиальной астмы ..... 1, 129
- 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 ..... 6, 910
- Овсянников Д.Ю., Мирошниченко В.П., Давыдов И.С., Абрамян М.А., Горев В.В., Талалаев А.Г., Семина Ю.И., Стрельникова В.А., Туманова Е.Л.*  
 Врожденная альвеолярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен: клинико-морфологические сопоставления ..... 2, 238
- Платонова М.М. см. Симонова О.И.*  
*Прибылов В.С. см. Прибылова Н.Н.*  
*Прибылов С.А. см. Прибылова Н.Н.*  
*Прибылова Н.Н., Шабанов Е.А., Прибылов С.А., Леонидова К.О., Прибылов В.С.*  
 Тяжелая пневмония, осложненная сепсисом, эндокардитом, длительным коматозным состоянием, с эффективной реабилитацией ..... 1, 122

- Прошкина А.А. см. Самсонова М.В.*
- Резник Е.В., Яровой М.Д., Умаханова Ш.М., Маршала С.Н., Смирнов А.П.*  
 Инвазивный аспергиллез легких после новой коронавирусной инфекции COVID-19 ..... 4, 569
- Самсонова М.В., Мерзюева З.М., Берикханов З.Г., Прошкина А.А., Беляков М.М., Черняев А.Л.*  
 Эндометриальная стромальная саркома ..... 4, 552
- Селимзянова Л.Р. см. Симонова О.И.*
- Семина Ю.И. см. Овсянников Д.Ю.*
- Симонова А.Ю. см. Симонова О.И.*
- Симонова О.И., Селимзянова Л.Р., Симонова А.Ю., Горинова Ю.В., Кустова О.В., Лазарева А.В., Платонова М.М., Вишнева Е.А., Босенко Ю.А.*  
 Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера): случай поздней диагностики и катамнестическое наблюдение ..... 2, 248
- Смирнов А.П. см. Резник Е.В.*
- Собченко С.А. см. Молодцова В.П.*
- Стрельникова В.А. см. Овсянников Д.Ю.*
- Талалаев А.Г. см. Овсянников Д.Ю.*
- Туманова Е.Л. см. Овсянников Д.Ю.*
- Уколова С.К. см. Баймаканова Г.Е.*
- Умаханова Ш.М. см. Резник Е.В.*
- Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.*
- Шабанов Е.А. см. Прибылова Н.Н.*
- Штанова А.А. см. Наумова В.В.*
- Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А.*  
 Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами ..... 2, 257
- Эсаулова Н.А., Быкова Г.А. см. Наумова В.В.*
- Яровой М.Д. см. Резник Е.В.*
- 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 ..... 6, 930
- Авад Т. см. Абдельвахаб Х.В.*
- Адель А. см. Абдельвахаб Х.В.*
- Амелина Е.Л. см. Крылова Н.А.*
- Аникин А.В. см. Мустафин Р.И.*
- Бегиева Г.Р. см. Пятеркина О.Г.*
- Бухарова Т.Б. см. Краснова М.Г.*
- Быханова Е.А. см. Чинякова К.И.*
- Воронкова А.Ю. см. Жекайте Е.К.*
- Гольдштейн Д.В. см. Краснова М.Г.*
- Гордеева Н.В. см. Чинякова К.И.*
- Гусева И.С. см. Чинякова К.И.*
- Гусева Ю.Г. см. Чинякова К.И.*
- Дегидь А.В. см. Чинякова К.И.*
- Демаков И.В., Каткова А.В., Мишланов В.Ю., Емелькина В.В.*  
 Сравнительная эффективность интерактивного опроса и традиционного метода сбора жалоб и анамнеза ..... 4, 592
- Демко И.В. см. Казмерчук О.В.*
- Демко И.В. см. Чинякова К.И.*
- Емелькина В.В. см. Демаков И.В.*
- Ефремова А.С. см. Краснова М.Г.*
- Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Максимычева Т.Ю., Сорокин А.С.*  
 Диагностика и профилактика остеопороза у детей с муковисцидозом ..... 2, 289
- Закиров И.И. см. Пятеркина О.Г.*
- Зиннатуллин И.Р. см. Пятеркина О.Г.*
- Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В.*  
 Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии ..... 4, 586
- Карпова О.А. см. Пятеркина О.Г.*
- Каткова А.В. см. Демаков И.В.*
- Козлов В.И., Рыжакин С.М., Сабанцева Е.Г.*  
 Влияние экзогенного оксида азота на состояние микроциркуляции крови: клинико-экспериментальное изучение ..... 4, 603
- Крапошина А.Ю. см. Чинякова К.И.*
- Краснова М.Г., Мокроусова Д.О., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В.*  
 Изучение функциональной активности канала CFTR у пациента с генотипом [L467F;F508del]/W1310X ..... 2, 264
- Красовский С.А. см. Крылова Н.А.*
- Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л.*  
 Нутритивная поддержка взрослых больных муковисцидозом, получающих патогенетическое лечение ..... 2, 295
- Кустова О.В. см. Мустафин Р.И.*
- Максимычева Т.Ю. см. Жекайте Е.К.*
- Мельяновская Ю.Л. см. Краснова М.Г.*
- Мельяновская Ю.Л.*  
 Вклад метода определения разницы кишечных потенциалов в оценку эффективности применения CFTR-модуляторов при муковисцидозе ..... 2, 283
- Минеева Е.С. см. Чинякова К.И.*
- Мишланов В.Ю. см. Демаков И.В.*
- Мокроусова Д.О. см. Краснова М.Г.*
- Мустафин Р.И., Кустова О.В., Симонова О.И., Аникин А.В.*  
 Первый опыт применения магнитно-резонансной томографии в визуализации легких у детей с муковисцидозом: возможности и перспективы ..... 2, 271
- Одинаева Н.Д. см. Жекайте Е.К.*
- Пятеркина О.Г., Карпова О.А., Бегиева Г.Р., Зиннатуллин И.Р., Закиров И.И.*  
 Региональный опыт наблюдения за детьми с муковисцидозом, получающими таргетную терапию, в Республике Татарстан ..... 2, 277
- Резкалла М.М. см. Абдельвахаб Х.В.*
- Рыжакин С.М. см. Козлов В.И.*
- Сабанцева Е.Г. см. Козлов В.И.*
- Симонова О.И. см. Мустафин Р.И.*
- Собко Е.А. см. Казмерчук О.В.*
- Сорокин А.С. см. Жекайте Е.К.*
- Стенер В.А., Царева Н.А.*  
 Редкое клиническое наблюдение: веноокклюзионная болезнь легких ..... 4, 595
- Хвейди А. см. Абдельвахаб Х.В.*
- Царева Н.А. см. Стенер В.А.*
- Чинякова К.И., Демко И.В., Гусева И.С., Гусева Ю.Г., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Быханова Е.А., Минеева Е.С., Дегидь А.В.*  
 Пациент с хронической гипоксемией: клиническое наблюдение ..... 4, 599
- Шерман В.Д. см. Краснова М.Г.*
- Шумкова Г.Л. см. Крылова Н.А.*
- Элшербини Х.М. см. Абдельвахаб Х.В.*
- Материалы конгресса: Применение монооксида азота в медицине**
- Александров О.А. см. Каприн А.Д.*
- Аполихин О.И., Красняк С.С.*

Роль оксида азота в развитии заболеваний мужской репродуктивной системы и возможности его применения в клинической практике .....	3, 395
<i>Артюхина З.Е. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Баутин А.Е. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Баутин А.Е., Радовский А.М., Маричев А.О., Осовских В.В., Семенова Н.Ю., Артюхина З.Е., Воронин С.Е., Мурашова Л.А., Котин Н.А., Цинзерлинг В.А.</i>	
Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения, на функциональное и морфологическое состояние внутренних органов: экспериментальное исследование.....	3, 350
<i>Бричкин Ю.Д. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Буранов С.Н. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Буров А.А., Зубков В.В.</i>	
Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей.....	3, 340
<i>Бянкина М.А. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Володин Н.Н.</i>	
Новые подходы к решению старых проблем: уроки истории .....	3, 334
<i>Воронин С.Е. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Гарифуллин А.И. см. Каприн А.Д.</i>	
<i>Геренг Е.А. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Горохова А.В. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Домнин С.Е. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Дымбрылова О.Н. см. Подоксенов Ю.К.</i>	
<i>Журко С.А. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Зубков В.В. см. Буров А.А.</i>	
<i>Каменщиков Н.О. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Каменщиков Н.О. см. Подоксенов Ю.К.</i>	
<i>Каприн А.Д., Шегай П.В., Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б., Гарифуллин А.И.</i>	
Оксид азота в онкологии: двуликый Янус.....	3, 401
<i>Козлов Б.Н. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Козлов Б.Н. см. Подоксенов Ю.К.</i>	
<i>Котин Н.А. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Серебрякова О.Н., Бянкина М.А., Горохова А.В., Козлов Б.Н., Мильто И.В., Каменщиков Н.О.</i>	
Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование .....	3, 385
<i>Красняк С.С. см. Аполухин О.И.</i>	
<i>Маричев А.О. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Мильто И.В. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Мурашова Л.А. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Осовских В.В. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Пикин О.В. см. Каприн А.Д.</i>	
<i>Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р., Бричкин Ю.Д.</i>	
Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением.....	3, 364
<i>Подоксенов Ю.К. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О., Дымбрылова О.Н., Козлов Б.Н.</i>	
Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование .....	3, 375
<i>Радовский А.М. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Рябов А.Б. см. Каприн А.Д.</i>	
<i>Рязанов М.В. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Сейфетдинов И.Р. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Селемир В.Д., Буранов С.Н., Ширишин А.С.</i>	
Современные инженерные решения создания оригинального отечественного генератора оксида азота («Тианокс») .....	3, 409
<i>Семенова Н.Ю. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Серебрякова О.Н. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Тё М.А. см. Кравченко И.В.</i>	
<i>Федоров С.А. см. Пичугин В.В.</i>	
<i>Цинзерлинг В.А. см. Баутин А.Е.</i>	
<i>Чурилина Е.А. см. Подоксенов Ю.К.</i>	
<i>Шегай П.В. см. Каприн А.Д.</i>	
<i>Ширишин А.С. см. Селемир В.Д.</i>	
<b>Материалы конгресса: Применение водорода в медицине</b>	
<i>Буранов С.Н. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Валуева Ю.В. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Голованов В.В. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Гуфранов Х.Ф. см. Шогенова Л.В.</i>	
<i>Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А.</i>	
Вопросы митохондриальной дисфункции у больных респираторными заболеваниями .....	5, 643
<i>Селемир В.Д., Ширишин А.С., Буранов С.Н., Валуева Ю.В., Голованов В.В., Смирнов Д.П., Тызров В.Н.</i>	
Гибридная система по производству оксида азота и водорода .....	5, 669
<i>Смирнов Д.П. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Тызров В.Н. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Черешнев В.А. см. Мишланов В.Ю.</i>	
<i>Чучалин А.Г. см. Мишланов В.Ю.</i>	
<i>Ширишин А.С. см. Селемир В.Д.</i>	
<i>Шогенова Л.В., Гуфранов Х.Ф.</i>	
Эффективность и безопасность ингаляционной терапии молекулярным водородом у пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне обострения хронической обструктивной болезни легких в постковидном периоде.....	5, 655
<b>Юбилей</b>	
Андрей Валериевич Будневский. К 50-летию со дня рождения .....	6, 934
Виктор Михайлович Мишарин. К 55-летию со дня рождения .....	6, 933
Владимир Юрьевич Мишин. К 75-летию со дня рождения .....	2, 300
Дмитрий Германович Солдатов. К 60-летию со дня рождения .....	3, 464
Шамиль Зарифович Загидуллин. К 80-летию со дня рождения .....	4, 606
<b>Некролог</b>	
Памяти Георгия Викторовича Трубникова .....	1, 135
Памяти Леонида Ивановича Дворецкого .....	1, 134
Памяти Светланы Александровны Собченко .....	2, 301
<b>Памяти ученого</b>	
Памяти Александра Григорьевича Хоменко.....	5, 767
Памяти Лидии Дмитриевны Сидоровой .....	4, 607
Памяти Николая Ивановича Капранова.....	2, 302
Памяти Самуила Юрьевича Каганова .....	1, 136
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2023 году.....	
1, 137	

# ЭЛЬМУЦИН®

## ИННОВАЦИЯ ОТ КАШЛЯ В XXI ВЕКЕ

Подписной индекс - 7322  
Для организаций - 8542



### СПОСОБСТВУЕТ:

- ВЫВЕДЕНИЮ МОКРОТЫ<sup>1</sup>
- СНЯТИЮ ВОСПАЛЕНИЯ<sup>2</sup>
- ПОДДЕРЖКЕ ЛЕГОЧНОГО ИММУНИТЕТА<sup>1\*</sup>



Подробнее на сайте [Elmusin.ru](http://Elmusin.ru)

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эльмуцин®, РУ ЛП- N(000429)-(РГ-РУ) от 31.05.2023 г.  
2. В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, А. В. Меркушина. Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта, Медицинский совет 2019:8:66-70 \* За счет повышения уровня IgA у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ