

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 35, № 3, 2025



Бодиплетизмография: методическое руководство

Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов
с цилиарной дискинезией





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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 3-й номер журнала за 2025 г., насыщенный интереснейшей информацией.

В статье *А.В.Черняка и соавт.* «Бодиплетизмография: методическое руководство» представлены технические стандарты проведения бодиплетизмографии (БПГ) и алгоритм интерпретации результатов исследования, использование которых будет способствовать повышению качества измерений и единообразию при расшифровке результатов. Данное методическое руководство разработано группой экспертов Российского респираторного общества и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики. Отмечено, что БПГ – важный метод исследования вентиляционной функции системы дыхания, позволяющий измерить статические легочные объемы и сопротивление дыхательных путей.

Статья *М.Ю.Чернухи и соавт.* «Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование» посвящена важному клиническому аспекту наследственного заболевания из группы цилиопатий (дефект структуры и функции подвижных ресничек). Нарушение мукоцилиарного клиренса и хронические инфекции легких приводят к структурным изменениям легких и развитию бронхоэктазов, при этом снижаются качество и продолжительность жизни больных. Подчеркивается наличие смешанной инфекции дыхательных путей при хронических инфекциях легких, приводятся данные об их особенностях в российской популяции в зависимости от возраста.

В обзоре *М.А.Макаровой и А.С.Белевского* «Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога» внимание врачей акцентируется на редкой мультисистемной патологии, проявляющейся кистозным поражением легких. Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) встречается как спорадическое самостоятельное заболевание и проявление туберозного склероза (ТС). При ЛАМ, ассоциированном с ТС, образуются многочисленные доброкачественные опухоли в разных органах (головной мозг, глаза, кожа, внутренние органы, костная система). В настоящее время ЛАМ выявляется значительно чаще благодаря доступности компьютерной томографии.

В обзоре *Ф.Т.Малыхина* «Возможности и перспективы применения телемедицинских технологий при хронической обструктивной болезни легких» излагаются основные представления о телемедицине, ее видах и конкретном применении при ведении пациентов с ХОБЛ для контроля над заболеванием, повышения приверженности терапии и возможностей самоконтроля для пациентов. При использовании телемедицинских технологий можно ожидать повышения эффективности терапии ХОБЛ, снижения числа обострений заболевания, госпитализаций, случаев тревоги и депрессии.

Раздел «Клиническая фармакология» представлен обзором *С.К.Зырянова и соавт.* «Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола фумарат». По результатам анализа современных исследований обосновано эффективное применение комбинированной двухкомпонентной терапии.

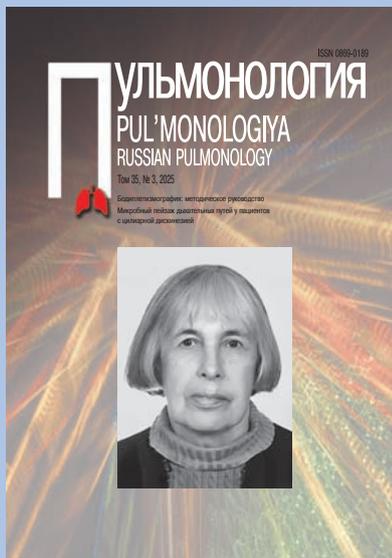
Целью лекции *С.В.Смердина и соавт.* «Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней» явилось ознакомление врачей с основными направлениями немедикаментозного патогенетического лечения и создание мотивации для более детального изучения отдельных направлений и их реализации в клинической практике.

Раздел «Заметки из практики» представлен интересными клиническими наблюдениями. Так, в работе *Е.С.Росликовой и соавт.* «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в практике пульмонолога (клиническое наблюдение)» описан случай диагностики туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. В работе *И.Н.Трофименко и соавт.* «Тамоксифен-индуцированное поражение легких: клиническое наблюдение» продемонстрированы трудности дифференциальной диагностики между лучевым пневмонитом и лекарственно-индуцированным интерстициальным заболеванием легких у женщины на фоне лечения рака молочной железы.

Надеемся, что представленные материалы будут полезны в Вашей повседневной клинической практике.

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

Н.А.Дидковский



Инна Григорьевна Даниляк (1931–2005). Фотопортрет
Описание см. на 3-й странице обложки

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского респираторного общества

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

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

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

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

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 18.06.2025
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. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, макет, 2025

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

Содержание

Клинические рекомендации

Черняк А.В., Чушкин М.И., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Берестень Н.Ф., Воробьев А.В., Дубаков А.В., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Мустафина М.Х., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Фурман Е.Г., Хохлов В.П.
Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

Бодиплетизмография: методическое руководство 299

Оригинальные исследования

Горяинова А.В., Семькин С.Ю., Казарова Л.З., Каширская Н.Ю.

Переносимость ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом: оценка первоначальной дозы 332

Черняк А.В., Мустафина М.Х., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Нистор С.Ю., Горбунков С.Д., Копылов Ф.Ю.

Сравнение результатов спирометрии у взрослых пациентов с муковисцидозом при использовании различных референсных значений 340

Чернуха М.Ю., Кондратьева Е.И., Домблдес Э.А., Аветисян Л.Р., Воронкова А.Ю., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б., Буцева Е.И.

Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование 351

Шогинова Л.В.

Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде 359

Зырянов С.К., Айсанов З.Р., Дьяков И.Н.

Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 370

Недогода С.В., Авдеев С.Н., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А.

Фармакоэкономическая эффективность применения препарата тезепелумаб для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации 380

Доротенко А.Р., Шустова М.С., Орлова Е.А., Вершинина М.В., Песков А.Б., Шварц Ю.Г., Сурякова Л.И., Сардинов Р.Т.

Эффективность дозированного аэрозольного ингалятора сальбутамола и будесонида в качестве профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с легкой бронхиальной астмой 390

Обзоры

Макарова М.А., Белевский А.С.

Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога 403

Мальхин Ф.Т.

Возможности и перспективы применения телемедицинских технологий при хронической обструктивной болезни легких 412

Лекции

Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А.

Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней 423

Заметки из практики

Росликова Е.С., Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Нуйкина Н.В., Яковлева Е.В., Пушкин С.Ю.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в практике пульмонолога: клиническое наблюдение 434

Трофименко И.Н., Тигунцева О.Д., Верхозина Ю.И., Харламова Н.П., Кабакова Е.Н., Щербинина А.А.

Тамоксифен-индуцированное поражение легких: клиническое наблюдение 442

Клиническая фармакология

Зырянов С.К., Строк А.Б., Авдеев С.Н.

Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола 450

Юбилей

Кубатай Аскандарович Масуев. К 70-летию со дня рождения 459

Елена Ивановна Кондратьева. К 65-летию со дня рождения 460

Contents

Clinical guidelines

- Cherniak A.V., Chushkin M.I., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Beresten N.F., Vorobiev A.V., Dubakov A.V., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Mustafina M.Kh., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Furman E.G., Khokhlov V.P.**
Russian Respiratory Society, Russian Association of Specialists
in Functional Diagnostics
Body plethysmography: national guidelines. 299

Original studies

- Goryainova A.V., Semykin S.Yu., Kazarova L.Z., Kashirskaya N.Yu.**
Tolerability of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis: initiation dose assessment. 332
- Cherniak A.V., Mustafina M.Kh., Krasovskiy S.A., Naumenko Zh.K., Nistor S.Yu., Gorbunkov S.D., Kopylov Ph.Yu.**
Comparison of spirometry results in adult patients with cystic fibrosis using different reference values. 340
- Chernukha M.Yu., Kondratieva E.I., Domblides E.A., Avetisyan L.R., Voronkova A.Yu., Kiyan T.A., Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B., Burtseva E.I.**
Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study. 351
- Shogenova L.V.**
Efficacy and safety of the combined use of medical gases in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. 359
- Zyryanov S.K., Aisanov Z.R., Dyakov I.N.**
Pharmacoeconomic efficiency of using the drug budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol for the supportive therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. 370
- Nedogoda S.V., Avdeev S.N., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A.**
Pharmacoeconomic efficiency of tezepelumab for the treatment of patients with severe asthma in the Russian Federation. 380
- Dorotenko A.R., Shustova M.S., Orlova E.A., Vershinina M.V., Peskov A.B., Schwartz Yu.G., Sursiakova L.I., Sardinov R.T.**
Efficacy of salbutamol and budesonide metered-dose inhaler in preventing exercise-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma. 390

Reviews

- Makarova M.A., Belevskiy A.S.**
Lymphangioleiomyomatosis sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's view. 403
- Malykhin F.T.**
Possibilities and prospects for the use of telemedicine technologies in chronic obstructive pulmonary disease. 412

Lectures

- Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A.**
Non-drug therapy of tuberculosis: from Chekhov to the present day. 423

Clinical cases

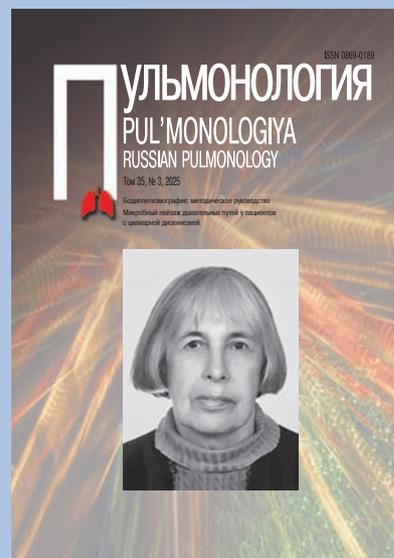
- Roslikova E.S., Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Nuikina N.V., Yakovleva E.V., Pushkin S.Yu.**
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in pulmonological practice: clinical case. 434
- Trofimenko I.N., Tiguntseva O.D., Verkhozina Yu.I., Harlamova N.P., Kabakova E.N., Shcherbinina A.A.**
Tamoxifen-induced lung injury: a case report. 442

Clinical pharmacology

- Zyryanov S.K., Strok A.B., Avdeev S.N.**
Advantages of high-dose dual combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate. 450

Anniversaries

- Kubatay A. Masuev. To the 70th birthday. 459
- Elena I. Kondratyeva. To the 65th birthday. 460



Inna G. Danilyak (1931 – 2005).
Photo portrait
Description see 3rd cover page

Scientific and practical journal PULMONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

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

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

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

The Publications Office Address

Ozerkovskaya nab., 50, build. 1, office 22
Moscow, 115054, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 18.06.2025
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)

Бодиплетизмография: методическое руководство

Российское респираторное общество

Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

*А.В. Черняк*¹⁻³ ✉, *М.И. Чушкин*⁴, *З.Р. Айсанов*⁵, *С.Н. Авдеев*^{6, 1}, *Н.Ф. Берестень*^{7, 8}, *А.В. Воробьев*⁹,
А.В. Дубаков^{10, 11}, *Е.Н. Калманова*^{2, 5}, *М.Ю. Каменева*¹², *Л.Д. Кирюхина*^{1, 13}, *М.Х. Мустафина*^{6, 1},
*Ю.М. Перельман*¹⁴, *А.Г. Приходько*¹⁴, *П.В. Стручков*^{15, 16}, *Е.Г. Фурман*¹⁷, *В.П. Хохлов*^{18, 19}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, 1
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации : 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁶ 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
- ⁷ 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
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., 2
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2
- ¹¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111А
- ¹² 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
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4
- ¹⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 675000, Россия, Амурская обл., Благовещенск, ул. Калинина, 22
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ¹⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 16, стр. 9
- ¹⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 26
- ¹⁸ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр»: 664046, Россия, Иркутск, ул. Байкальская, 109
- ¹⁹ 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, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Резюме

Бодиплетизмография (БПГ) (синонимы: общая бодиплетизмография, плетизмография всего тела) — важный метод исследования вентиляционной функции системы дыхания, при помощи которого можно измерить статические легочные объемы и сопротивление дыхательных путей (ДП). **Методы.** Данный документ по БПГ разработан группой экспертов Российского респираторного общества и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики. Все эксперты обладают опытом проведения исследования в соответствии с критериями качества, анализа результатов исследования и разработки национальных стандартов. **Результаты.** Рекомендованы технические стандарты БПГ, включая критерии качества измерения и оценки качества исследования. При разработке этих рекомендаций использованы опыт и знания членов экспертной группы. **Заключение.** Представлены стандарты проведения измерения статических легочных объемов и сопротивления ДП, а также алгоритм интерпретации результатов, использование которых должно способствовать повышению качества измерений и единообразию при расшифровке данных.

Ключевые слова: бодиплетизмография, функция системы дыхания, статические легочные объемы, сопротивление дыхательных путей, технические стандарты, интерпретация результатов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке компании Акционерное общество «ЛассаМед Медицинские системы».

© Черняк А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Черняк А.В., Чушкин М.И., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Берестень Н.Ф., Воробьев А.В., Дубаков А.В., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Мустафина М.Х., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Фурман Е.Г., Хохлов В.П. Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики. Бодиплетизмография: методическое руководство. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 299–330. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-299-330

Body plethysmography: national guidelines

Russian Respiratory Society

Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics

*Alexander V. Cherniak*¹⁻³ ✉, *Mikhail I. Chushkin*⁴, *Zaurbek R. Aisanov*⁵, *Sergey N. Avdeev*^{6,1},
Natalya F. Beresten^{7,8}, *Andrey V. Vorobiev*⁹, *Alexey V. Dubakov*^{10,11}, *Elena N. Kalmanova*^{2,5},
*Marina Yu. Kameneva*¹², *Larisa D. Kiryukhina*^{1,13}, *Malika Kh. Mustafina*^{6,1}, *Juliy M. Perelman*¹⁴,
*Anna G. Prikhodko*¹⁴, *Petr V. Struchkov*^{15,16}, *Evgeny G. Furman*¹⁷, *Vladimir P. Khokhlov*^{18,19}

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

² State Budgetary Health Care Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

³ Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department: ul. Akademika Millionshchikova 1, Moscow, 115487, Russia

⁴ 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

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovyanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁶ 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

⁷ 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

⁸ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovskyy National Research Centre of Surgery”: Abrikosovskiy per. 2, Moscow, 119991, Russia

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

¹¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”: ul. Kievskaya 111A, Tomsk, 634012, Russia

¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

¹³ Russian Federation Healthcare Ministry Saint-Petersburg State Phthiopulmonology Research Institute: Ligovsky pr. 2 – 4, Saint-Petersburg, 191036, Russia

- ¹⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia
- ¹⁵ Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies under Federal Medical and Biological Agency of Russia”: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ¹⁶ Federal State Budgetary Institution of Health Care “Clinical Hospital No.85” under Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Moskvorech’e 16, build. 9, Moscow, 115522, Russia
- ¹⁷ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russia
- ¹⁸ Regional State Autonomous Healthcare Institution “Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center”: ul. Baykal’skaya 109, Irkutsk, 664046, Russia
- ¹⁹ 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” of the Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Body plethysmography (synonyms: plethysmography, whole body plethysmography) is an important method for evaluation of the ventilation function of the respiratory system. This method can be used to measure static lung volumes and airway resistance. **Methods.** This document on body plethysmography was developed by a group of experts from the Russian Respiratory Society and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics. All experts have experience in conducting research in accordance with quality criteria, analyzing the test results, and developing national standards. **Results.** Technical standards for body plethysmography were recommended, including criteria for the measurement quality and assessment of the test quality. The experience and knowledge of the expert group members were used in developing these recommendations. **Conclusion.** The article presents standards for measuring static lung volumes and airway resistance together with an algorithm for interpreting the results. This should contribute to improving the quality of measurements and uniformity in data interpretation.

Key words: body plethysmography, respiratory system function, static lung volumes, airway resistance, technical standards, interpretation of results.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflicts of interest.

Funding. The article was published with the financial support of the Joint Stock Company “LassaMed Medical Systems”.

© Cherniak A.V. et al., 2025

For citation: Cherniak A.V., Chushkin M.I., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Beresten N.F., Vorobiev A.V., Dubakov A.V., Kalmanova E.N., Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Mustafina M.Kh., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Furman E.G., Khokhlov V.P. Russian Respiratory Society. Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics. Body plethysmography: national guidelines. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 299–330 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-299-330

Термины и определения (глоссарий)

Бодиплетизмография (БПГ), или общая бодиплетизмография, плетизмография всего тела — метод оценки вентиляционной способности легких, позволяющий определить статические легочные объемы легких (общая емкость легких и ее составляющие) и бронхиальное сопротивление.

Бронхиальное сопротивление, или сопротивление дыхательных путей — неэластическое сопротивление дыхательных путей воздушному потоку при дыхании.

Вентиляция легких — движение воздуха в легкие и из легких в результате периодических изменений объема грудной клетки за счет сокращения и расслабления дыхательных мышц, обеспечивающее поступление кислорода и выведение углекислого газа из организма.

Вентиляционная способность легких — способность органов дыхания обеспечивать воздухообмен в легких путем вентиляции.

Внутригрудной объем газа (ВГО) — объем, измеряемый при бодиплетизмографии во время специфического для этого исследования дыхательного маневра («дыхательных маневров при перекрытии потока», «дыхания против заслонки»), близкий по величине к функциональной остаточной емкости легких.

Воспроизводимость (reproducibility) — близость друг к другу результатов измерений одной и той же вели-

чины, выполненных повторно в изменившихся условиях, например, при смене оператора, инструмента, места выполнения, условий выполнения или времени выполнения (например, в разные дни).

Должная величина — установленное среднее значение показателя для человека данного пола, возраста, роста и популяционной принадлежности.

Допустимость (usability) — признание пригодной для использования попытки, не соответствующей всем критериям приемлемости.

Дыхание — физиологический процесс, обеспечивающий газообмен между окружающей средой и организмом в соответствии с его метаболическими потребностями.

Дыхательный маневр — совокупность дыхательных движений, выполняемых по стандартизированному алгоритму, например маневр форсированного выдоха.

Дыхательная система (система внешнего дыхания) — функциональная система организма, обеспечивающая поглощение кислорода из внешней среды, артериализацию крови в легких и выведение углекислого газа.

Дыхательные мышцы — скелетные поперечнополосатые мышцы (диафрагма и вспомогательная дыхательная мускулатура), обеспечивающие вентиляцию легких за счет изменения объема грудной клетки.

Дыхательные пути (ДП) — полые анатомические образования, обеспечивающие воздухообмен между окружающей средой и зоной активного газообмена

в легких (носовая и ротовая полости, носоглотка, ротоглотка, гортань, трахея, бронхи, бронхиолы).

Дыхательный объем (ДО) — объем воздуха, вдыхаемый или выдыхаемый при каждом дыхательном цикле при спокойном дыхании.

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после максимального выдоха (или, наоборот, выдохнуть после максимального вдоха). Включает в себя дыхательный объем, резервный объем вдоха, резервный объем выдоха.

Емкость вдоха ($E_{вд.}$), или инспираторная емкость легких — максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после обычного спокойного выдоха. $E_{вд.}$ — это сумма резервного объема вдоха и дыхательного объема.

Калибровка прибора — процедура точной настройки прибора, во время которой устанавливается взаимосвязь между характеристиками потоков и объемов, определяемыми сенсором прибора, и их реальными величинами. Проводится в начале рабочего дня или при значимом изменении характеристик воздуха в помещении, используемом для функционального исследования системы дыхания или замене сенсора или его составляющих.

Обструктивный тип нарушений вентиляционной способности легких — вид нарушения вентиляционной способности легких, возникающий вследствие сужения дыхательных путей и повышения их сопротивления движению воздуха.

Общая емкость легких (ОЕЛ) — объем воздуха, который содержится в легких после максимально глубокого вдоха.

Остаточный объем легких (ООЛ) — объем воздуха, который остается в легких после максимально глубокого выдоха.

Паттерн дыхания — совокупность временных и объемных характеристик дыхательного цикла.

Повторяемость (*repeatability*) — близость друг к другу результатов измерений одной и той же величины, выполненных повторно в одинаковых условиях на одной и той же аппаратуре, в одном и том же месте, в одних и тех же условиях, одним и тем же специалистом.

Приемлемость (*acceptability*) — соответствие попытки дыхательного маневра во время проведения исследования всем критериям качественного измерения.

Растяжимость (податливость) легких — характеристика способности легких изменять объем при изменении эластического давления.

Резервный объем вдоха ($PO_{вд.}$) — объем воздуха, который можно дополнительно вдохнуть от уровня обычного спокойного вдоха до уровня максимально глубокого вдоха (уровня общей емкости легких).

Резервный объем выдоха ($PO_{выд.}$) — объем воздуха, который можно дополнительно выдохнуть от уровня обычного спокойного выдоха (от уровня функциональной остаточной емкости легких) до уровня максимально глубокого выдоха (до уровня остаточного объема легких).

Рестриктивный тип нарушений вентиляционной способности легких — вид нарушения вентиляционной

способности легких, проявляющийся уменьшением объема легких (например, при патологии легких) или нарушением расправления легких при вдохе (например, выраженные нервно-мышечные расстройства, гидроторакс, ограничения подвижности грудной клетки, ограничения подвижности диафрагмы, пневмо-склероз и др.).

Смешанный тип нарушений вентиляционной способности легких — вид нарушения вентиляционной способности легких, объединяющий в себе признаки обструктивного и рестриктивного типов нарушений вентиляционной способности легких.

Упругие свойства легких — эластическая тяга легких, которая формируется за счет эластических структур легких (коллагеновых, ретикулярных, эластических волокон), сил поверхностного натяжения, степени кровенаполнения легких и тонуса гладких мышечных волокон.

Условия АТРС (*Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) — обозначение характеристик воздуха (температура, атмосферное давление, насыщение водяным паром) в помещении, используемом для функционального исследования системы дыхания.

Условия ВТРС (*Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) — обозначение характеристик воздуха в легких человека: температура тела (37°C), атмосферное давление и полное насыщение воздуха водяными парами.

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — объем воздуха в легких, который остается после обычного спокойного выдоха; ФОЕ является суммой показателей резервного объема выдоха и остаточного объема легких.

1. Определение

Бодиплетизмография (общая бодиплетизмография, плетизмография всего тела) — это метод исследования механических свойств легких путем измерения внутригрудного объема газа (ВГО) и специфического бронхиального сопротивления (*specific airway resistance* — sR_{aw}). Измеренные величины позволяют рассчитать показатели, характеризующие эластические (статические) и неэластические (фрикционные, динамические) свойства аппарата вентиляции. К первым относятся статические легочные объемы — общая емкость легких (ОЕЛ) и ее составляющие, ко вторым — бронхиальное сопротивление дыхательных путей (ДП), или сопротивление ДП (*airway resistance* — R_{aw}).

2. Показания к проведению бодиплетизмографии

Диагностика:

- диагностика наличия и степени выраженности рестриктивного и смешанного типов нарушений вентиляционной способности легких (ВСЛ) при заболеваниях органов дыхания, а также других органов и систем;
- определение качественных и количественных характеристик обструктивных нарушений ВСЛ

(в т. ч. выявление гиперинфляции легких и «воздушных ловушек», расчет бронхиального сопротивления, равномерности вентиляции легких и др.);

- уточнение причин респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;
- предоперационная оценка риска;
- оценка прогноза заболевания;
- оценка функционального состояния перед участием обследуемого в программах с физическими нагрузками высокой интенсивности.

Наблюдение:

- оценка эффективности лечебных мероприятий;
- мониторинг течения заболевания;
- наблюдение в популяциях, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов, в т. ч. связанных с профессиональной деятельностью;
- мониторинг побочных эффектов лекарств с известной способностью влиять на функциональное состояние или вызывать повреждения органов дыхания.

Экспертная оценка:

- оценка рисков при страховании здоровья и жизни;
- экспертиза трудоспособности;
- экспертная оценка состояния здоровья по другим юридическим поводам.

Общественное здоровье:

- эпидемиологические исследования;
- разработка систем должных величин;
- клинические исследования.

3. Противопоказания к проведению бодиплетизмографии

Абсолютные противопоказания для проведения бодиплетизмографии (БПГ):

- выраженная клаустрофобия и другие заболевания или состояния, не позволяющие пациенту находиться в закрытой кабине бодиплетизмографа и / или выполнять необходимые дыхательные маневры;
- потребность в постоянном использовании специальных технических устройств, работа которых влияет на давление внутри кабины плетизмографа (аппараты для непрерывного введения лекарственных средств, постоянной кислородотерапии и т. д.);
- травмы и заболевания челюстно-лицевого аппарата, препятствующие правильному захвату загубника и надеванию носового зажима;
- любые острые состояния, при которых выполнение дыхательных маневров сопряжено с риском для здоровья обследуемого.

Относительные противопоказания для проведения БПГ:

- болевой синдром, препятствующий правильному выполнению дыхательных маневров;
- в 1-ю неделю после операций на глазах, придаточных пазухах носа или среднем ухе;
- острый отит, синусит;

- приступообразный кашель, не позволяющий адекватно выполнить предложенные маневры;
- кровохарканье;
- проведенные торакальные или абдоминальные хирургические вмешательства, операции на головном мозге и сосудах головы в течение 1 мес. перед исследованием;
- следует учитывать также противопоказания, которые указаны в рекомендациях по спирометрии (2023) [1].

Проведение БПГ пациентам с признаками острых респираторных или других инфекционных заболеваний, включая туберкулез, возможно при условии строгого соблюдения актуальных на момент исследования санитарно-эпидемиологических норм. Следует принять во внимание высокий риск заражения от пациентов с большим количеством мокроты и при наличии повреждений слизистой ротовой полости.

При назначении исследования важно оценить возможность пациента адекватно выполнить все требуемые дыхательные маневры. Если полноценный контакт с пациентом невозможен (когнитивные нарушения, языковой барьер и др.), то качественно выполнить БПГ не удастся. При проведении БПГ важно измерить массу тела пациента, поскольку существуют ограничения по массе тела, которая, как правило, должна составлять $\leq 135\text{--}180$ кг и зависит от технических характеристик аппаратуры и производителя. Также этот показатель используется при расчетах объема боди-камеры (если во время исследования ребенок сидит на руках у взрослого, то необходимо внести общую массу тела ребенка и взрослого). Объем боди-камеры обычно составляет 700–1 200 л (в зависимости от производителя).

Решение о назначении БПГ принимает лечащий врач после сопоставления рисков и пользы проведения БПГ.

4. Технические условия

4.1. Инфекционный контроль

Для снижения риска инфицирования медицинского персонала и пациентов исследование должно проводиться в соответствии с актуальными санитарно-эпидемиологическими требованиями. Проводящий исследование специалист должен помыть руки или использовать сертифицированное дезинфицирующее средство для рук перед обследованием каждого нового пациента. Использование одноразовых перчаток не исключает необходимости обработки рук; при использовании перчаток для каждого пациента требуется новая пара. Пациенту также следует обработать руки антисептиком или салфеткой, поскольку пациент будет прикасаться к различным поверхностям (оборудованию, ручке кабины бодиплетизмографа, подлокотникам кресла и др.).

Использование одноразовых антибактериальных / противовирусных фильтров (далее — фильтры) при проведении БПГ стало стандартной практикой. Мундштук / загубник является неотъемлемым допол-

нением к фильтру, т. к. при его использовании исследование более безопасно для пациента и снижает риск загрязнения аппаратуры.

При использовании фильтров необходимо отметить их применение в установках прибора (поставить галочку в соответствующем месте).

Все одноразовые предметы, включая фильтры и перчатки, необходимо утилизировать после тестирования в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями.

4.2. Требования к оборудованию

Все бодиплетизмографы должны удовлетворять техническим требованиям, предъявляемым к оборудованию в Российской Федерации. В отдельных ситуациях, например при проведении клинических исследований, объем технических требований может быть расширен.

Для оптимального контроля над качеством измерений на мониторе интерфейса бодиплетизмографа должны отображаться петли специфического бронхиального сопротивления, петли ВГО, а также графическое представление маневра перекрытия потока. Желательно, чтобы все кривые одного типа в данном исследовании накладывались на дисплее друг на друга. Это позволяет визуально исключить отклонение кривой «давления перекрытия» от средней линии, что свидетельствует об утечке воздуха из-за негерметично удерживаемого мундштука или через неплотно закрытый зажимом нос, а также оценить повторяемость попыток.

4.3. Условия измерения

Все измерения при БПГ выполняются в условиях окружающей среды, стандартно обозначаемых аббревиатурой АТРС (*Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) — температура и влажность воздуха в используемом для работы кабинете и барометрическое (атмосферное) давление.

Для получения корректных результатов измерений следует придерживаться рекомендаций производителя по допустимым для эксплуатации прибора параметрам окружающей среды.

Результаты БПГ отображаются в соответствии с характеристиками газа в легких человека, стандартно обозначаемых аббревиатурой ВТРС (*Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*): температура тела (37 °С), барометрическое (атмосферное) давление ($P_{\text{атм.}}$) и полное насыщение водяным паром. Параметры окружающей среды измеряются непосредственно перед началом калибровки, а актуальные поправки для пересчета от условий АТРС к условиям ВТРС определяются по завершении калибровки прибора. Точность измерения температуры должна составлять ± 1 °С. Если температура в помещении быстро меняется (более чем на 3 °С в течение < 30 мин), то следует своевременно скорректировать условия АТРС, т. е. повторить калибровку прибора.

4.4. Калибровка бодиплетизмографа

Калибровка системы — это процедура, во время которой устанавливается взаимосвязь между характеристиками давления / потоков и объемов, определяемыми датчиками, и их реальными величинами. Перед началом исследования ежедневно проводится поверка калибровки датчика потока 3-литровым калибровочным шприцем и калибровка датчиков давления кабины. Большинство современных диагностических систем оснащены встроенными термометром, барометром и гигрометром; в таком случае нет необходимости в ручном вводе перечисленных параметров перед калибровкой. Корректность показаний встроенных в прибор датчиков параметров воздуха следует регулярно проверять, т. к. неисправность какого-либо из них способна существенно повлиять на результаты калибровки системы и, следовательно, величины измеряемых в процессе исследования показателей.

Регулярное внимание требуется при определении полноценности соединения друг с другом компонентов системы, правильности проведения и корректности результатов калибровки, соответствия аналогичных показателей, полученных на различных этапах исследования (например, величин объемов, зарегистрированных при спирометрии и БПГ), а также частоты и характера сообщений программного обеспечения (ПО) системы об ошибках.

Процесс калибровки должен быть доступен визуальному контролю и отображаться на экране интерфейса системы в графической форме.

Калибровку следует проводить в день исследования после прогрева системы рекомендуемой производителем продолжительности (обычно ≥ 15 мин) и повторить при необходимости после изменения параметров окружающей среды. Для получения корректных результатов измерений температура кабины должна соответствовать учитываемым при калибровке показаниям термометра; по той же причине следует избегать сквозняков во время проведения калибровки и исследований. При калибровке аппарата и проведении исследований необходимо держать двери и окна кабинета, где проводится исследование, плотно закрытыми, при наличии в кабинете работающей системы кондиционирования воздуха его поток не должен быть направлен в сторону прибора. Колебания давления, температуры воздуха в помещении и кабине бодиплетизмографа способны помешать правильной калибровке и сопровождаются избыточными погрешностями выполняемых измерений. В период включения центрального отопления следует воздержаться от проведения функциональных исследований на время, требуемое для стабилизации изменившихся характеристик воздуха в лаборатории.

В современных диагностических системах программа калибровки бодиплетизмографа происходит в автоматическом режиме. Она, как правило, включает определение постоянной времени кабины и одновременную калибровку датчиков давления эмулятором ВГО.

Кривые калибровки отображаются на экране монитора в реальном времени. При условии правильной

калибровки кабины и датчиков результаты укладываются в диапазон допустимых значений, заданных производителем:

- постоянная времени — 4–24 с (для контролируемой утечки идеально, когда постоянная времени составляет примерно 10 с);
- диапазон величины калибровки (корректирующий фактор или коэффициент усиления) — 0,75–1,25;
- показатель качества (коэффициент вариабельности) < 3 %.

При использовании бактериальных фильтров эти фильтры также следует применять для процедуры поверки калибровки пневматометра системы.

4.5. Дополнительный контроль над качеством производимых измерений

В качестве дополнительного способа контроля над качеством измерений при БПГ рекомендуется проведение биологического контроля. Для этого периодически, не реже 1 раза в месяц, следует тестировать 2 здоровых некурящих добровольцев (например, сотрудников данного медицинского учреждения), способных адекватно выполнять дыхательные маневры с хорошей повторяемостью. Результаты измерения ОЕЛ, функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) и остаточного объема легких (ООЛ) регистрируются в специальном файле или журнале. При повторных исследованиях при условии методически правильного их выполнения значения ОЕЛ и ФОЕ не должны отличаться более чем на 10 % от среднего значения (определяется после проведения первых 20 измерений), а ООЛ — не более чем на 20 %. При получении более выраженных отклонений для выявления причины и устранения неисправности необходимо пригласить сервисного инженера [2].

Для каждого бодиплетизмографа следует вести журнал, где необходимо регистрировать следующие манипуляции, влияющие на качество проводимых измерений:

- результаты ежедневных калибровок системы;
- сведения о поломках и ремонте оборудования;
- сведения о замене или модификации ПО;
- сведения о перемещении оборудования.

После замены ПО рекомендуется самостоятельно проверить корректность расчетов должных величин.

5. Методика проведения бодиплетизмографии

5.1. Теоретические подходы для получения формул количественной оценки показателей внутригрудного объема и бронхиального сопротивления

Принцип измерения ВГО основан на законе Бойля–Мариотта, согласно которому при постоянных величинах температуры и массы газа величина произведения давления газа (P) на его объем (V) является постоянной. После срабатывания заслонки обследуемый совершает несколько дыхательных движений с небольшой амплитудой ($\approx \pm 1$ кПа) и частотой от 0,5 до 1 Гц (30–60 дыхательных движений в минуту или

частоты дыхания 15–30 в минуту). Дыхательные движения с частотой > 1,5 Гц могут приводить к завышению ФОЕ, особенно у пациентов с обструктивными нарушениями. Возможно использование метронома. Работа дыхательных мышц при перекрытых ДП изменяет давление внутри альвеол (ΔP_A) и объем легких, величина которого на момент срабатывания заслонки равна ВГО. Согласно закону Бойля–Мариотта, взаимосвязь P_A и ВГО может быть описана следующим уравнением:

$$P_A \times \text{ВГО} = (P_A - \Delta P_A) \times (\text{ВГО} + \Delta V),$$

раскрываем скобки:

$$P_A \times \text{ВГО} = P_A \times \text{ВГО} - \Delta P_A \times \text{ВГО} + P_A \times \Delta V - \Delta P_A \times \Delta V,$$

сокращаем $P_A \times \text{ВГО}$ в левой и правой частях равенства и переносим $\Delta P_A \times \text{ВГО}$ в левую часть:

$$\begin{aligned} \Delta P_A \times \text{ВГО} &= P_A \times \Delta V - \Delta P_A \times \Delta V, \\ \Delta P_A \times \text{ВГО} &= (P_A - \Delta P_A) \times \Delta V. \end{aligned}$$

Соответственно, величина ВГО может быть рассчитана следующим образом:

$$\text{ВГО} = (P_A - \Delta P_A) \times (\Delta V / \Delta P_A).$$

Поскольку относительно P_A величина ΔP_A очень мала и составляет < 2 %, в этой части уравнения ею пренебрегают:

$$\begin{aligned} \text{ВГО} &\approx (\Delta V / \Delta P_A) \times P_A, \\ \text{где } P_A &= P_{\text{атм.}} - P_{\text{H}_2\text{O}} \end{aligned}$$

При расчете ВГО за P_A принимается разница между атмосферным давлением ($P_{\text{атм.}}$) и парциальным давлением паров воды ($P_{\text{H}_2\text{O}}$) при температуре 37 °С, а за ΔP_A — изменение ротового давления ($\Delta P_{\text{рот}}$), т. к. при выполнении маневра перекрытия потока $P_{\text{рот}}$ становится равным P_A . Под ΔV понимается изменение объема газа в кабине бодиплетизмографа (ΔV_k), определяемое по изменению давления в кабине (ΔP_k).

В отличие от первоначальных модификаций бодиплетизмографов, в современных аппаратах существует возможность мгновенного преобразования ΔP_k в ΔV_k , поэтому для унификации получаемой информации принято сразу отображать на графиках не ΔP_k , а ΔV_k . При расчетах ΔV_k принимается равным изменению объема легких (ΔV_l), поскольку вызывается одним и тем же усилием дыхательных мышц в закрытой системе. В связи с тем, что всегда измеряется именно ΔV_k , а не ΔV_l , в названиях осей графиков измерений и расчетных формулах это обычно не уточняется и ΔV_k обозначается как ΔV (*shift volume*).

Процесс измерения ВГО при дыхании с закрытой заслонкой визуализируется на экране монитора в виде замкнутых узких петель (петли ВГО), регистрируемых в координатах $\Delta P_{\text{рот}} - \Delta V$ (рис. 1С). Котангенс угла наклона регистрируемых петель к оси абсцисс ($1 / \text{tg}\alpha$) пропорционален ВГО. Измеренный методом

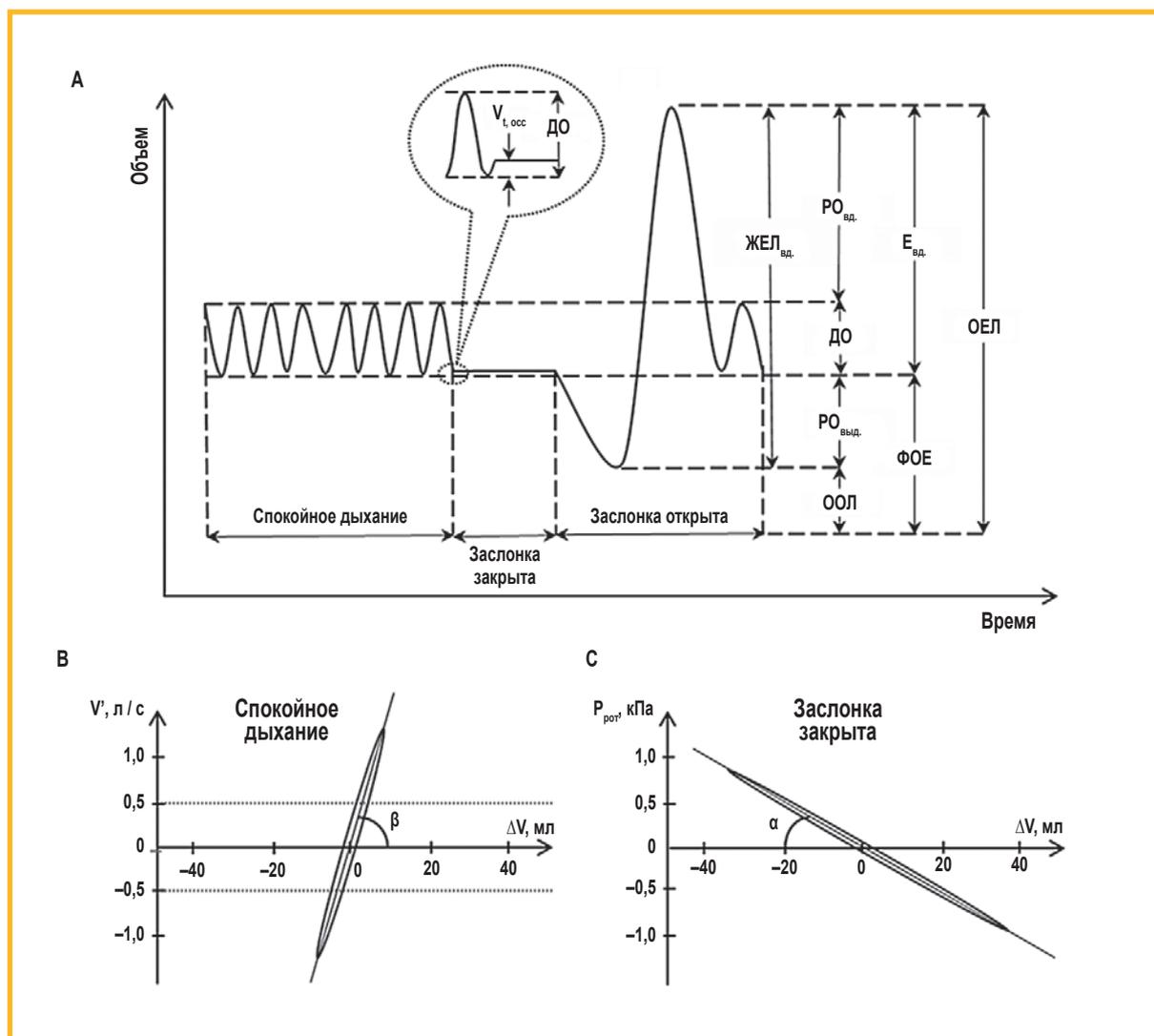


Рис. 1. Схематическое изображение измерений при бодиплетизмографии: А – последовательность выполнения дыхательных маневров и определение статических легочных объемов; В – измерение специфического бронхиального сопротивления – петля sR_{aw} ; С – измерение внутригрудного объема – петля внутригрудного объема [4]

Примечание: $V_{t,occ}$ – разница между внутригрудным объемом легких в момент перекрытия заслонки и функциональной остаточной емкости; DO – дыхательный объем; $ЖЕЛ_{вд.}$ – жизненная емкость легких, измеренная на вдохе; $РО_{вд.}$ – резервный объем вдоха; $Е_{вд.}$ – емкость вдоха (инспираторная емкость легких); $ОЕЛ$ – общая емкость легких; $РО_{выд.}$ – резервный объем выдоха; $ООЛ$ – остаточный объем легких; $ФОЕ$ – функциональная остаточная емкость легких; V' – скорость потока воздуха; $P_{рот}$ – давление в ротовой полости; ΔV – изменение объема газа.

Figure 1. Schematic representation of measurements during body plethysmography: A, sequence of respiratory maneuvers and determination of static lung volumes; B, measurement of specific bronchial resistance – sR_{aw} loop; C, measurement of intrathoracic gas volume – intrathoracic gas volume loop [4]

БПГ ВГО в момент перекрытия заслонки несколько превышает $ФОЕ$, при расчете которой учитывается объем «мертвого» пространства (V_d) прибора и объем, определяемый разницей $ФОЕ$ и реального объема легких в момент перекрытия ДП ($V_{t,occ}$):

$$ФОЕ_{плет} = ВГО - V_{t,occ}$$

Возникновение $V_{t,occ}$ связано с особенностями активации заслонки, которая срабатывает не в конце спокойного выдоха (на уровне $ФОЕ$), а в начале следующего за ним вдоха – при объеме, несколько превышающем $ФОЕ$ (см. рис. 1А). Измерение $V_{t,occ}$ происходит при каждом маневре измерения ВГО, а величина V_d определяется при производстве оборудования и однократно вводится в ПО системы.

В случае использования фильтров в системах, прежде эксплуатировавшихся без них, следует скорректировать установленное производителем значение V_d на величину «мертвого» пространства фильтра. Аналогичная процедура выполняется при доукомплектации бодиплетизмографа дополнительными измерительными модулями, размещаемыми внутри кабины (например, модуля для определения диффузионной способности легких).

При измерении sR_{aw} от пациента не требуется выполнения каких-либо дыхательных маневров, измерение sR_{aw} проводится при нефорсированном спокойном дыхании при частоте дыхания, аналогичной частоте измерения ВГО. Измерение сопротивления ДП рекомендуется проводить отдельно от измерения статических легочных объемов [3]. Одновременная

регистрация потока воздуха (V') и изменений P_k , преобразуемых в ΔV , отображается на экране монитора в координатах $V' - \Delta V$ в виде замкнутых петель (петель sR_{aw}), котангенс угла наклона которых к оси абсцисс ($1 / \operatorname{tg}\beta$) зависит от величины sR_{aw} (см. рис. 1B). Расчет sR_{aw} производится по формуле:

$$sR_{aw} = (\Delta V / V') \times (P_{\text{атм.}} - P_{\text{H}_2\text{O}}).$$

На основании измеренного sR_{aw} современные приборы позволяют рассчитать ряд дополнительных параметров, например, общее для всех фаз дыхательного цикла специфическое сопротивление ($sR_{aw \text{ общ.}}$).

5.2. Подготовка пациента к бодиплетизмографии

После регистрации параметров окружающей среды и выполнения калибровки системы перед началом исследования рекомендуется:

- получить от пациента информацию относительно имеющихся заболеваний; использования лекарственных препаратов, потенциально влияющих на результаты исследования (с указанием названия, дозы и времени последней ингаляции); курения, в т. ч. времени выкуривания последней сигареты;
- измерить рост и массу тела пациента (без обуви) и внести эти данные в систему;
- проверить актуальность информации о пациенте в базе данных;
- объяснить пациенту порядок проведения исследования и важность правильного выполнения всех дыхательных маневров, продемонстрировать их выполнение.

Возраст рассчитывается при использовании даты рождения и даты проведения исследования, указывается число прожитых лет (у детей — число прожитых лет и месяцев). Рост определяется в сантиметрах с округлением до целого числа. Измерение роста производится без обуви, пациенту необходимо стоять с прямой спиной, смотреть перед собой, а ноги держать вместе. В случаях, когда измерить рост в положении стоя невозможно (например, пациенты в инвалидных креслах) или у пациентов с кифосколиозом, его можно определить по размаху рук [5]. В последнем случае фиксируется максимальное расстояние между средними пальцами рук. Повторное измерение роста у взрослых (25 лет и старше) целесообразно проводить не чаще 1 раза в год. Пол указывается в соответствии со свидетельством о рождении, даже в случаях иной гендерной идентичности. Масса тела измеряется без уличной одежды и обуви в килограммах с точностью до 0,5 кг. Указывается также популяционная (этническая) принадлежность пациента. Все перечисленные параметры используются для корректного расчета должных значений для конкретного обследуемого.

БПГ рекомендуется выполнять в положении больного сидя, с прямой спиной и слегка приподнятым подбородком. Ноги пациента должны иметь упор снизу; следует использовать регулировку положения кресла по высоте. Если по какой-то причине требуется

проведение исследования в положении пациента стоя или каком-либо другом (отличном от регламентированного), это должно быть отражено в протоколе исследования.

При наличии у пациента съемных зубных протезов рекомендуется не снимать их при проведении БПГ, однако в ситуации, когда они мешают плотному захвату пациентом загубника и становятся причиной утечки воздуха, следует продолжить исследование без них.

Одежда не должна сковывать движения обследуемого и ограничивать экскурсию грудной клетки и брюшной стенки. Из тех же соображений за 2 ч до исследования не рекомендуется обильный прием пищи [6].

При проведении БПГ следует учитывать, что помимо газа, содержащегося в легких, компрессии и декомпрессии при выполнении дыхательных маневров подвергается газ, находящийся в желудочно-кишечном тракте. По результатам специальных исследований показано, что в обычных условиях его объем не превышает 150 мл и существенно не влияет на результаты, однако при выраженном метеоризме его количество может быть значительным — это обстоятельство необходимо учитывать при назначении исследования (требуется подготовка пациента для уменьшения выраженности метеоризма).

Современные диагностические комплексы в достаточной степени защищены от бытовых источников электромагнитного излучения; в случае, если производителем бодиплетизмографа не указано иное, пациент может оставить при себе портативные электронные устройства. Тем не менее с целью удержания внимания обследуемого и оптимизации процедуры тестирования можно предложить пациенту перевести мобильные устройства в беззвучный режим и оставить их в отдалении от бодиплетизмографа. При размещении вблизи от бодиплетизмографа работающих на электричестве устройств следует ознакомиться с рекомендациями производителя для исключения их влияния посредством электромагнитного или теплового излучения на качество проводимых измерений.

5.3. Порядок проведения бодиплетизмографии

С помощью БПГ определяется сопротивление ДП и измеряются статические легочные объемы. Порядок проведения этих измерений может различаться в зависимости от ПО системы. Пациенту объясняется ход исследования, на нос обследуемого надевается зажим, затем пациент размещается в кабине бодиплетизмографа, которая герметично закрывается. Во время исследования кабина должна оставаться герметично закрытой, а температура внутри и снаружи — постоянной. Герметичность камеры является условной: имеется небольшое отверстие, благодаря которому обеспечивается контролируемая утечка воздуха. Такая утечка воздуха сводит к минимуму не связанные с респираторными маневрами медленно происходящие изменения давления, которые вызваны повышением температуры (температурным дрейфом) из-за нагрева воздуха внутри кабины (рис. 2). Измерения начина-

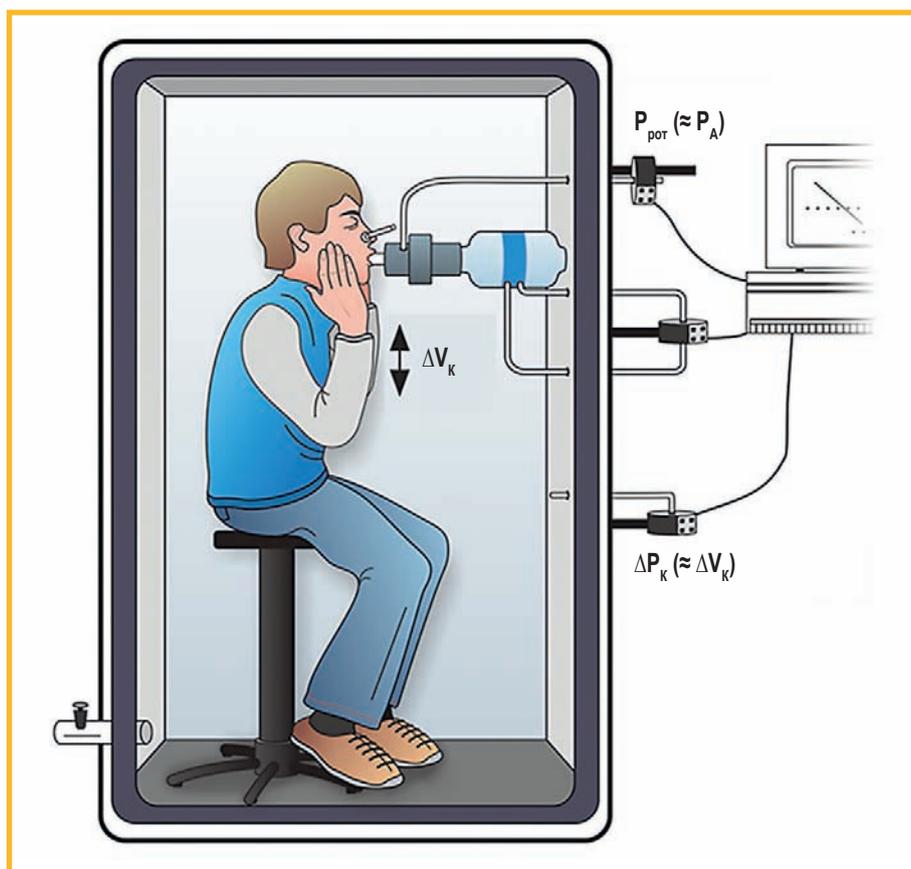


Рис. 2. Проведение бодиплетизмографии. Во время измерения внутригрудного объема легких необходимо плотно придерживать руками щеки и подбородок (воспроизведено из [7])

Примечание: ΔV_k – изменение объема газа в камере бодиплетизмографа; $P_{рот}$ – давление в ротовой полости; P_A – альвеолярное давление; ΔP_k – изменение давления в камере.

Figure 2. Carrying out body plethysmography. Firmly supporting the cheeks and chin with the hands is essential during measurement of intrathoracic gas volume (Reproduced from [7])

ются не сразу после размещения человека в камере плетизмографа, а спустя некоторое время, после стабилизации внутри температуры и давления (обычно через 0,5–2 мин). После этого пациенту предлагается захватить губами и зубами мундштук. Во время измерений пациенту необходимо ладонями фиксировать щеки и область диафрагмы полости рта, т. к. во время маневра перекрытия потока щеки надуваются и спадаются, что влияет на величину результатов измерений (см. рис. 2). Пациент должен сидеть прямо, не наклоняя и не запрокидывая голову.

5.3.1. Измерение сопротивления дыхательных путей

Еще раз следует подчеркнуть, что порядок проведения измерений может быть разным и определяется целью проведения БПГ. При измерении бронхиального сопротивления вначале определяется специфическое бронхиальное сопротивление (sR_{aw}). При регистрации петель sR_{aw} от пациента не требуются большие усилия, т. к. процедура проводится при обычном или учащенном дыхании. Первоначально исследование проводилось при частом поверхностном дыхании [8], но ПО современных приборов позволяет устранить влияние изменения температуры и влажности, так что даже при спокойном дыхании кривые вдоха и выдоха петли sR_{aw} в норме тесно соприкасаются друг с другом. В ходе одного исследования рекомендуется зарегистрировать по меньшей мере 5–10 петель sR_{aw} . Оптимальное качество записи достигается, когда петли sR_{aw} получаются равномерными и повторяемыми, в норме петли узкие, их стороны почти полностью прилежат

друг к другу как на вдохе, так и на выдохе, однако у пациентов с выраженной обструкцией в экспираторной части петли между ними появляется пространство (рис. 3). Петли записываются при дыхании пациента через загубник точно с такой же частотой дыхания, как во время маневра перекрытия потока, т. к. для расчета количественного показателя бронхиального сопротивления используется величина ВГО [3]. Кроме того, от частоты дыхания зависит сопротивление ДП: чем чаще пациент дышит, тем более выражена неравномерность легочной вентиляции и выше бронхиальное сопротивление. Следовательно, для того чтобы можно было сравнить полученные показатели бронхиального сопротивления при повторных осмотрах, пациенту необходимо задавать одну и ту же частоту дыхания. С этой целью удобно использовать метроном (в некоторых устройствах есть функция контроля над частотой дыхания пациента). В отчете, если ПО позволяет это сделать, необходимо указывать частоту дыхания и ВГО во время измерения бронхиального сопротивления. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) (2023) измерение сопротивления и оценку статических легочных объемов следует проводить отдельно [3].

5.3.2. Измерение статических легочных объемов

Во время процедуры определения легочных объемов и емкостей сначала производится измерение ФОЕ посредством проведения дыхательных маневров при

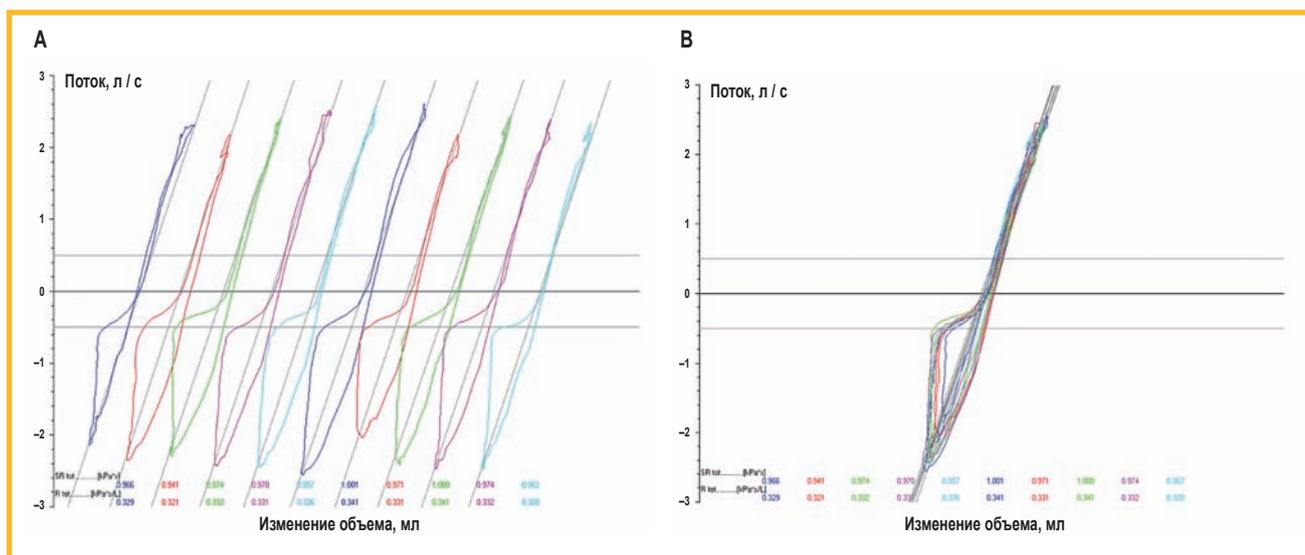


Рис. 3. Петли специфического бронхиального сопротивления: А – представление петель каждого дыхательного цикла по отдельности; В – возможность отображения петель друг поверх друга позволяет оценить повторяемость измерения. Вид экрана может отличаться в зависимости от модели оборудования и используемого программного обеспечения

Figure 3. Loops of specific bronchial resistance: А – separate loops of each respiratory cycle; В – displaying the loops on top of each other allows evaluating the repeatability of the measurement. The appearance of the screen may differ depending on the model of equipment and the software used

перекрытия потока («дыхания против заслонки»), затем, не отрываясь от загубника, пациент выполняет маневр спокойной жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – т. н. «связанный» маневр измерения ОЕЛ и ее составляющих.

При измерении ФОЕ дыхательный контур в конце спокойного выдоха перекрывается специальной заслонкой. С этого момента, придерживая руками щеки, в течение нескольких секунд необходимо имитировать дыхание: выполнять поверхностное (примерно ± 1 кПа, или ± 10 см вод. ст.) и ритмичное дыхание с частотой 0,5–1 Гц (30–60 дыхательных движений в минуту) [2, 9]. Маневр может быть сложен для понимания обследуемым, поэтому целесообразно отрепетировать его до начала исследования, закрывая загубник рукой с противоположной стороны при дыхании. Необходимо следить за частотой дыхания во время маневра перекрытия потока (показатель частоты дыхания, как правило, отражается на экране) для контроля его величины во время выполнения попыток. От частоты дыхания, как было сказано выше, зависят бронхиальное сопротивление и распределение воздуха в легких, а следовательно, и измеряемые объемы. Во время маневра перекрытия потока у пациентов с бронхиальной обструкцией при увеличении частоты дыхательных движений > 90 в минуту может происходить завышение величины ФОЕ и ООЛ.

Таким образом, для стандартизации исследования желательно добиваться дыхания обследуемого с частотой, близкой к рекомендованному диапазону. Использование метронома может помочь пациенту дышать с заданной частотой.

В «связанном» маневре по завершении каждого измерения ФОЕ и открытия заслонки, пациент по команде выполняет маневр ЖЕЛ: после открытия

заслонки пациент, не отрываясь от загубника, делает максимально глубокий выдох (до уровня ООЛ), что позволяет измерить $PO_{\text{выд}}$, затем – максимально глубокий вдох (до уровня ОЕЛ) (см. рис. 1А). Далее обследуемому предлагается сделать спокойный выдох и перейти к спокойному дыханию. При наличии выраженных нарушений ВСЛ пациент после открытия заслонки, не отрываясь от загубника, может сделать несколько спокойных вдохов и выдохов, а уже затем выполняет маневр спирометрии.

Необходимо зарегистрировать ≥ 3 технически приемлемых маневров перекрытия потока и последующих за ними маневров $PO_{\text{выд}}$ и $ЖЕЛ_{\text{вд}}$. При необходимости пациент между попытками может отсоединиться от загубника и отдохнуть 5–10 с.

Если пациент задыхается и ему трудно после определения ФОЕ выполнить маневр $PO_{\text{выд}}$, то возможен 2-й вариант «связанного» дыхательного маневра: после измерения ФОЕ и открытия заслонки пациент, не отрываясь, делает максимально глубокий вдох (до уровня ОЕЛ), что позволяет измерить емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$) и следующий за ним максимально глубокий выдох (до уровня ООЛ) – для измерения $ЖЕЛ_{\text{вд}}$. Согласно положениям рекомендаций ERS / ATS (2023), следует использовать 2-й вариант «связанного» маневра ЖЕЛ [3].

Альтернативой «связанному» маневру измерения ОЕЛ и ее составляющих является раздельное определение показателей; на 1-м этапе измеряется ФОЕ (≥ 3 технически приемлемых попытки), а затем – ЖЕЛ и ее компоненты. При этом измерение ЖЕЛ выполняется в тех же условиях, что и определение ФОЕ – т. е. с закрытой дверью кабины бодиплетизмографа. Этот метод лучше использовать для больных с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или выраженной одышкой, которым достаточно слож-

но выполнить «связанный» маневр измерения ФОЕ + ЖЕЛ [2]. Преимущество данного подхода заключается в оптимизации количества дыхательных маневров (и, соответственно, трудозатрат обследуемого), например, при выраженном разбросе полученных значений ВГО и составляющих ЖЕЛ. Недостатком данного метода является возможная разница между значениями ФОЕ, полученными в ходе разных дыхательных маневров, поэтому рекомендуется использовать «связанный» маневр измерения ОЕЛ, однако в ПО аппаратуры некоторых производителей включена опция отдельного поэтапного проведения БПГ.

«Несвязанный» маневр не рекомендован к применению в клинической практике [3] и может быть выполнен только теми пациентами, которые не могут осуществить «связанный» маневр. Это следует указать в заключении.

В клинической практике для получения технически приемлемых измерений статических легочных объемов исследование проводится с помощью «связанного» маневра.

5.4. Критерии качества выполнения бодиплетизмографии

Качественный контроль петель специфического бронхиального сопротивления можно осуществлять по их графическому представлению: правильно зарегистрированные петли должны идти параллельно друг другу (см. рис. 3) или накладываться друг на друга. Показатели считаются повторяемыми, если значения R_{aw} составляют $\pm 10\%$ среднего значения.

Далее оценивается качество измерения статических легочных объемов. Чтобы попытка считалась технически приемлемой, необходимо выполнять следующие требования к качеству измерения:

- Перед тем как активировать заслонку для перекрытия потока, необходимо добиться спокойного дыхания обследуемого; дыхательный объем (ДО) должен оставаться на изолинии (см. рис. 1А). В соответствии с международными рекомендациями по спирометрии устойчивым уровнем конечного

экспираторного объема является уровень как минимум 3 дыхательных циклов с разницей между максимальным и минимальным объемом легких в конце выдоха в пределах 15 % ДО [6]. Только после достижения достоверного, устойчивого конечного экспираторного уровня можно перейти к маневру перекрытия потока. Если ПО не позволяет вывести разницу ДО, то необходимо оценить ДО визуальным способом, добиваясь, чтобы он был постоянным.

- Во время выполнения маневров перекрытия потока следует обращать внимание на дыхание пациента: задержка дыхания, «довдыхание» (т. е. увеличение глубины вдоха непосредственно перед, либо в процессе маневра), отсоединение от загубника, недостаточное или избыточное давление, оказываемое на заслонку и т. д., ведут к получению петель ВГО различной формы и, как следствие, отсутствию повторяемости измерений.
- Непосредственное перекрытие потока происходит не в момент активации заслонки в конце выдоха, а в начале последующего вдоха, поэтому образуется разница между ВГО и ФОЕ. На рис. 1А эта разница обозначается как $V_{t,occ}$; у различных производителей обозначение этого показателя может быть представлено как dVol, dVolVTG или *switch-in error* (ошибка заслонки). Для точного расчета величины ФОЕ программа автоматически вычитает величину $V_{t,occ}$ от ВГО.
- При перекрытии потока заслонкой пациенту следует выполнить серию поверхностных вдохов-выдохов против закрытой заслонки ($\approx \pm 1$ кПа) с частотой дыхания 0,5–1,0 Гц. Должны быть зарегистрированы приемлемые маневры дыхания (т. е. серия из 2–3 почти наложенных друг на друга прямых линий на графике «давление–объем») (рис. 4А, 5А). При этом отсутствует температурный дрейф (см. рис. 4В). Если регистрируется отклонение кривых «давления перекрытия» от средней линии (см. рис. 5В), то это говорит о том, что в момент перекрытия потока образуется утечка воздуха (зазор между мундшту-

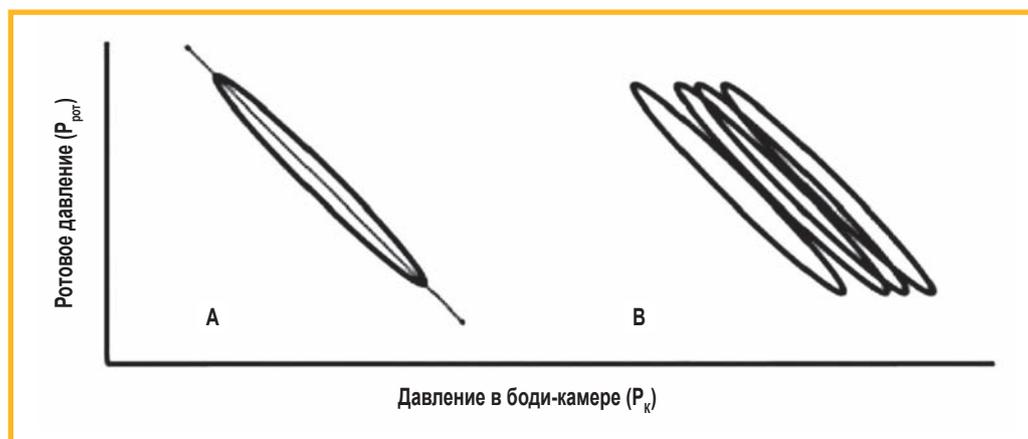


Рис. 4. Кривые «давления перекрытия» при закрытой заслонке: А – без температурного дрейфа – кривые накладываются друг на друга – практически «закрытая» петля; В – с температурным дрейфом – «открытые» петли [3]

Примечание: P_{rot} – ротовое давление; P_k – давление в боди-камере.

Figure 4. “Occlusion pressure” curves with the shutter closed: A – without temperature drift – the curves overlap each other – practically a “closed” loop; B – with temperature drift – “open” loops [3]

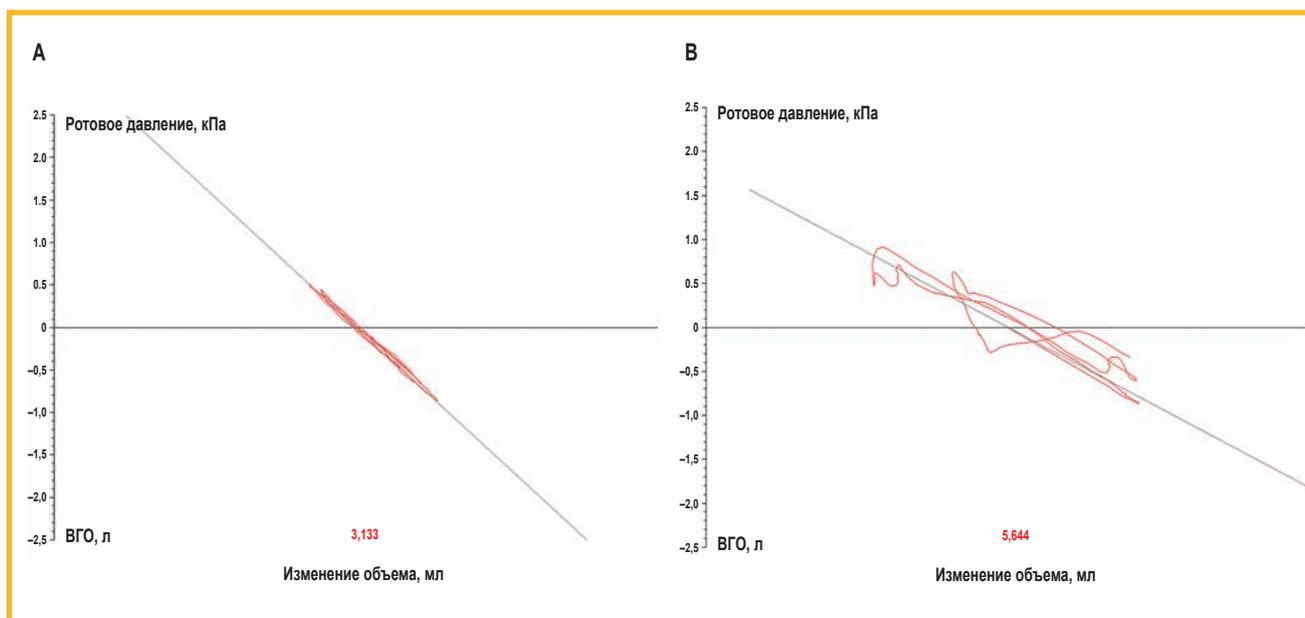


Рис. 5. Кривые изменения давления и объема при перекрытии потока: визуальный контроль над измерением внутригрудного объема: А — серия из 2–3 почти наложенных друг на друга прямых линий кривых «давления перекрытия» на графике «давление–изменение объема», без температурного дрейфа; В — отклонение кривых «давления перекрытия» от средней линии из-за утечки воздуха (кривые вдоха и выдоха не параллельны и не прилегают друг к другу). Вид экрана может отличаться в зависимости от модели оборудования и используемого программного обеспечения

Примечание: $P_{рот}$ — ротовое давление; ВГО — внутригрудной объем.

Figure 5. Pressure and volume change curves during flow occlusion: visual control of intrathoracic gas volume loop: А — a series of two or three almost superimposed straight lines of the “occlusion pressure” curves on the pressure–volume change graph, without temperature drift; В — deviation of the “occlusion pressure” curves from the midline due to air leakage (the inhalation and exhalation curves are not parallel and do not adjoin each other). The screen appearance may differ depending on the equipment model and the software used.

ком и губами или неплотно надет носовой зажим). В этом случае нужно попросить пациента плотнее сжимать мундштук губами, поправить носовой зажим и повторить маневр перекрытия потока.

- Следует оценить повторяемость полученных результатов. Во время проведения БПГ необходимо получить ≥ 3 правильно выполненных маневров перекрытия потока. Из полученных показателей вычисляется среднее значение ФОЕ (FOE_{cp}). Показатели считаются повторяемыми, если отношение разности между максимальным и минимальным значениями ФОЕ к FOE_{cp} не превышает 5%. Для визуального контроля повторяемости результатов оценивается форма петель ВГО: замкнутые узкие петли должны отображаться параллельно друг другу, иметь максимально схожий угол наклона (рис. 6А) и при наложении практически сливаться (см. рис. 6В). Если отношение разности между максимальным и минимальным значениями ФОЕ к $FOE_{cp} > 5\%$, то следует выполнить дополнительный маневр ФОЕ. Результаты с повторяемостью 5–10% тоже возможно использовать, но это следует отразить в заключении.
- Основным критерием качества при спирометрии является повторяемость результатов. Для корректного определения ЖЕЛ необходимо выполнить минимум 3 технически приемлемых измерения, при этом разница между двумя наибольшими значениями ЖЕЛ не должна превышать 150 мл или 10% от наибольшей величины ЖЕЛ, причем ориентироваться следует на большее по величине зна-

чение [1]. Из полученных показателей вычисляется среднее значение $PO_{вд.}$. Если после выполнения 8 попыток критерий повторяемости не достигнут, то исследование необходимо прекратить и повторить его после перерыва (20–30 мин) или в другой день. В протокол исследования вносится максимальное из полученных значений ЖЕЛ.

Однако выполнить исследование в соответствии со всеми перечисленными критериями качества получается не у всех пациентов, при этом полученные результаты могут быть полезны в клинической практике. Поэтому по аналогии со спирометрией экспертами ERS / ATS предложены критерии технически приемлемого, допустимого (полезного в клинической практике) и неприемлемого / непригодного для интерпретации измерений статических объемов легких (табл. 1, 2) [3]. При этом подчеркивается, что эти критерии не апробированы и являются попыткой систематизировать научные данные и опыт членов рабочей группы с учетом рекомендаций по спирометрии [6].

По окончании исследования по аналогии со спирометрией [6] ERS / ATS предлагается оценить качество измерений с помощью стандартных кодов (табл. 3) [3]. В протоколе исследования стандартные коды качества разработаны для измерения статических объемов легких в целом, а не для отдельных параметров, как при спирометрии [3]. Измерения, отмеченные кодами А и В, соответствуют качественно проведенному измерению, кодом С — промежуточному значению качества, но могут применяться в клинической практике, кодом

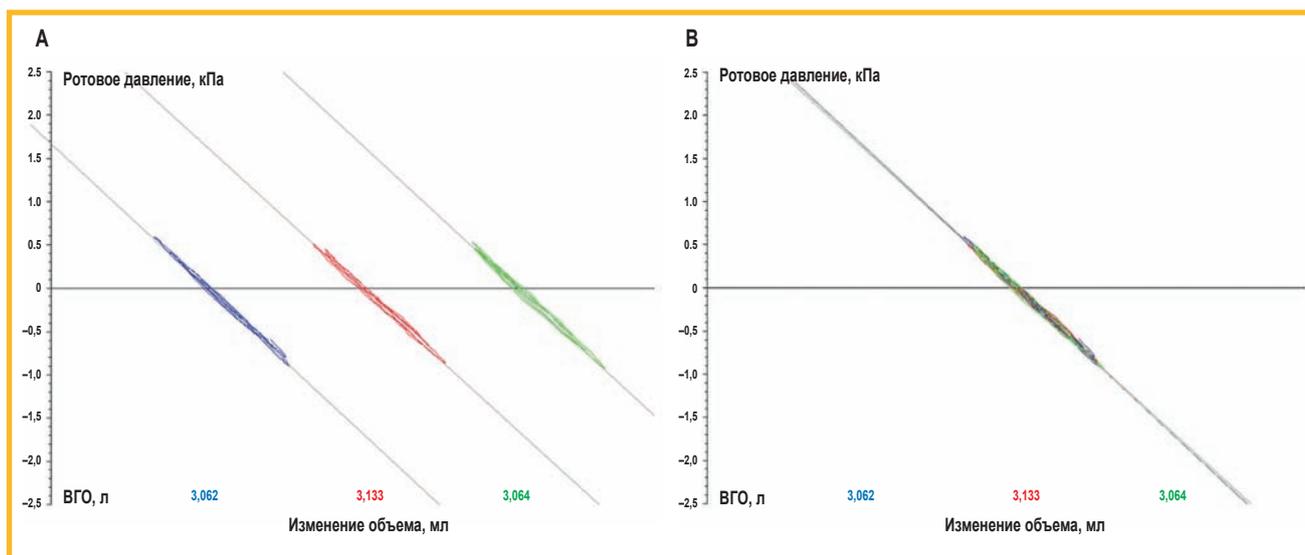


Рис. 6. Кривые изменения давления и объема при перекрытии потока: визуальный контроль повторяемости показателя внутригрудного объема: А – кривые параллельны и имеют практически одинаковый угол наклона; В – кривые накладываются друг на друга. Вид экрана может отличаться в зависимости от модели оборудования и используемого программного обеспечения. Дверь камеры должна быть обязательно закрыта при выполнении маневра перекрытия потока и регистрации петель бронхиального сопротивления для соблюдения условий закона Бойля–Мариотта

Примечание: P_{рот} – ротовое давление; ВГО – внутригрудной объем.

Figure 6. Pressure and volume change curves during flow occlusion: visual control of the repeatability of the intrathoracic gas volume loop value: А – the curves are parallel and have almost the same inclination angle; В – the curves are superimposed on each other. The appearance of the screen may differ depending on the equipment model and the software used. The chamber door must be closed when performing the flow occlusion maneuver and recording bronchial resistance loops to comply with the conditions of Boyle's law

Д – сомнительного качества, но могут использоваться при нормальных значениях показателей БПГ; коды Е, U и F использовать не следует.

Таким образом, при выполнении перечисленных требований к проведению БПГ будут получены пока-

затели ФОЕ и бронхиального сопротивления оптимального качества, что позволит сравнивать результаты исследований между собой, даже если повторные освидетельствования будут проводиться в разных медицинских учреждениях.

Таблица 1
Критерии приемлемости измерения внутригрудного объема (функциональной остаточной емкости) с помощью бодиплетизмографии

Table 1
Acceptability criteria for measuring intrathoracic gas volume (functional residual capacity) using body plethysmography

Спокойное расслабленное дыхание перед перекрытием потока заслонкой и поверхностное частое дыхание против закрытой заслонки	
Приемлемые	До закрытия заслонки:
	• устойчивый уровень конечного экспираторного объема*
	При закрытой заслонке:
	• закрытые петли «давления перекрытия»
	• параллельные прямые линии без температурного дрейфа
	• прямые линии с минимальным температурным дрейфом
	• частота дыхания 0,5–1 Гц или частота дыхания > 1,0–1,5 Гц при отсутствии или легкой обструкции при спирометрии
Допустимые**	Любое из следующих:
	до закрытия заслонки:
	• нестабильный уровень конечного экспираторного объема* без значительного смещения в каком-нибудь направлении
	при закрытой заслонке:
	• частично закрытые петли «давления перекрытия»
	• частично параллельные прямые линии
• параллельные прямые линии (температурный дрейф)	
	• частота дыхания > 1,5–2,0 Гц при отсутствии или легкой обструкции при спирометрии

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 313

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 312

Неприемлемые или непригодные для использования (отклонить)	Любое из следующих:
	до закрытия заслонки:
	• нестабильный уровень конечного экспираторного объема* со значительным смещением в каком-нибудь направлении (например, увеличение конечного экспираторного объема после каждого выдоха)
	при закрытой заслонке:
	• открытые петли «давления перекрытия»
	• не прямые линии «давления перекрытия»
	• чрезмерный температурный дрейф
	• превышен диапазон измерения датчика ротового давления
	• частота дыхания < 0,5 Гц, или > 2,0 Гц, или > 1,5 Гц при тяжелой обструкции при спирометрии

Примечание: * – стабильность определяется как ≥ 3 дыхательных цикла с разницей между максимальным и минимальным конечно-экспираторным объемом легких в пределах 15 % от дыхательного объема [6]; ** – интерпретировать с осторожностью.

Note: *, stability is defined as ≥ 3 respiratory cycles with a difference between the maximum and minimum end-expiratory lung volumes within 15% of the tidal volume [6]; **, interpret with caution.

Таблица 2

Критерии приемлемости измерения жизненной емкости легких при бодиплетизмографии у лиц старше 6 лет

Table 2

Acceptability criteria for measuring slow vital capacity of the lungs using body plethysmography in individuals over 6 years of age

Критерии	Маневр спирометрии после измерения ВГО
Приемлемые*	«Связанный» маневр ЖЕЛ: • ЖЕЛ \geq (ФЖЕЛ – 150 мл)
Допустимые**	«Связанный» маневр ЖЕЛ: • ЖЕЛ \geq (ФЖЕЛ – 250 мл)
Неприемлемые или непригодные для использования (отклонить)	Любое из следующих: • «несвязанный» маневр ЖЕЛ • ЖЕЛ < (ФЖЕЛ – 250 мл)

Примечание: ВГО – внутригрудной объем; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество; ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество; * – соответствует критериям приемлемости ATS / ERS измерения емкости вдоха и жизненной емкости легких [6]; если при обследовании с измерением статических легочных объемов форсированная спирометрия не проводилась, альтернативой является требование, чтобы были выполнены по крайней мере 3 измерения жизненной емкости легких, соответствующие критериям приемлемости ATS / ERS, вместо форсированной жизненной емкости легких в табл. 2 следует использовать максимальное значение жизненной емкости легких; ** – интерпретировать с осторожностью.

Note: *, meets the ATS / ERS acceptance criteria for inspiratory capacity and vital capacity measurements [6]; if forced spirometry was not performed during an examination with measurement of static lung volumes, an alternative is to require at least 3 vital capacity measurements that meet the ATS / ERS acceptance criteria. The maximum value of vital capacity should be used instead of forced vital capacity in Table 2; **, interpret with caution.

Таблица 3

Стандартные коды качества измерения статических легочных объемов при бодиплетизмографии [3]

Table 3

Standard codes for the quality of measurement of static lung volumes in body plethysmography [3]

Код*	Измерение ФОЕ	Измерение ЖЕЛ	Повторяемость ФОЕ**
A	≥ 3 приемлемых	≥ 3 приемлемых	В пределах 5 %
B	≥ 2 приемлемых	≥ 2 приемлемых	В пределах 5 %
C	≥ 2 приемлемых	≥ 2 приемлемых	В пределах 10 %
D	1 приемлемый и ≥ 1 допустимых	1 приемлемый и ≥ 1 допустимых	В пределах 10 %
E	1 приемлемый и 0 допустимых	1 приемлемый и 0 допустимых	Неприменимо
U	0 приемлемых и ≥ 1 допустимых	0 приемлемых и ≥ 1 допустимых	В пределах 10 %
F	0 приемлемых или допустимых		

Примечание: ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; * – общий код является самым низким среди кодов измерения функциональной остаточной емкости легких, жизненной емкости легких и повторяемости функциональной остаточной емкости. Например, если измерение и повторяемость функциональной остаточной емкости соответствуют уровню А (3 технически приемлемых повторяемых маневра), а измерение жизненной емкости легких соответствует уровню В (только 2 технически приемлемых измерения), то общий код равен В; ** – разность между максимальным и минимальным значениями, деленная на среднее значение $\times 100$ %.

Note: *, the overall code is the lowest among the functional residual capacity measurement codes (functional residual capacity, vital capacity, and functional residual capacity repeatability). For example, if the functional residual capacity measurement and repeatability correspond to level A (3 technically acceptable repeatable maneuvers) and the vital capacity measurement corresponds to level B (only 2 technically acceptable measurements), then the overall code is B; **, the difference between the maximum and minimum values, divided by the mean value $\times 100$ %.

5.5. Показатели

5.5.1. Сопротивление дыхательных путей

Специфическое сопротивление ДП (sR_{aw}) рассчитывается, исходя из давления газа и соотношения изменения объема грудной клетки к потоку воздуха во рту. sR_{aw} обычно применяется для измерения сопротивления у детей, поскольку не требуется измерения объема легких с использованием дыхательного маневра против закрытой заслонки, что трудно выполнить у пациентов этой группы. Форма петли sR_{aw} зависит от изменения скорости потока на вдохе и выдохе, поэтому существуют различные методы расчета величины удельного сопротивления ДП:

- *общее специфическое сопротивление* ($sR_{aw\text{ общ.}}$) (рис. 7А). Определяется величиной угла наклона прямой линии, проведенной между 2 точками максимального изменения объема на вдохе и выдохе [10]. Отличительной чертой $sR_{aw\text{ общ.}}$ является его чувствительность к обструкции периферических ДП. Потенциальным недостатком $sR_{aw\text{ общ.}}$ является высокая вариабельность между тестами, поскольку в расчетах используются экстремальные значения изменения объема во время дыхательных маневров;
- *эффективное специфическое сопротивление* ($sR_{aw\text{ эфф.}}$) (см. рис. 7В) рассчитывается из соотношения площади работы дыхания к площади петли «поток–

объем» при нормальном дыхании [11]. Это соотношение определяет наклон линии, представляющей $sR_{aw\text{ эфф.}}$. Данный показатель используется для интегральной оценки сопротивления ДП в течение всего дыхательного цикла, поэтому характеризует проходимость центральных ДП в большей степени, чем $sR_{aw\text{ общ.}}$;

- *специфическое сопротивление между потоками 0,5 л/с* ($sR_{aw\text{ 0,5}}$ или $sR_{0,5}$) (см. рис. 7С) определяется углом наклона линейной части петли sR_{aw} между инспираторным и экспираторным потоками скоростью 0,5 л/с [8, 12]. Потенциальным преимуществом $sR_{aw\text{ 0,5}}$ является то, что сопротивление измеряется с использованием заданного значения скорости потока, поскольку сопротивление зависит от скорости потока, особенно у пациентов с обструкцией ДП. Поэтому невысокое значение потока в 0,5 л/с повысило повторяемость и сопоставимость измерений. Однако показатель $sR_{aw\text{ 0,5}}$ отражает в основном сопротивление крупных бронхов и обладает гораздо меньшей чувствительностью к аномалиям периферических ДП [13]. Важным параметром является величина, обратная сопротивлению ДП (проводимость ДП).

Специфическая проводимость ДП (sG_{aw}) определяется по формуле:

$$sG_{aw} = 1 / sR_{aw}$$

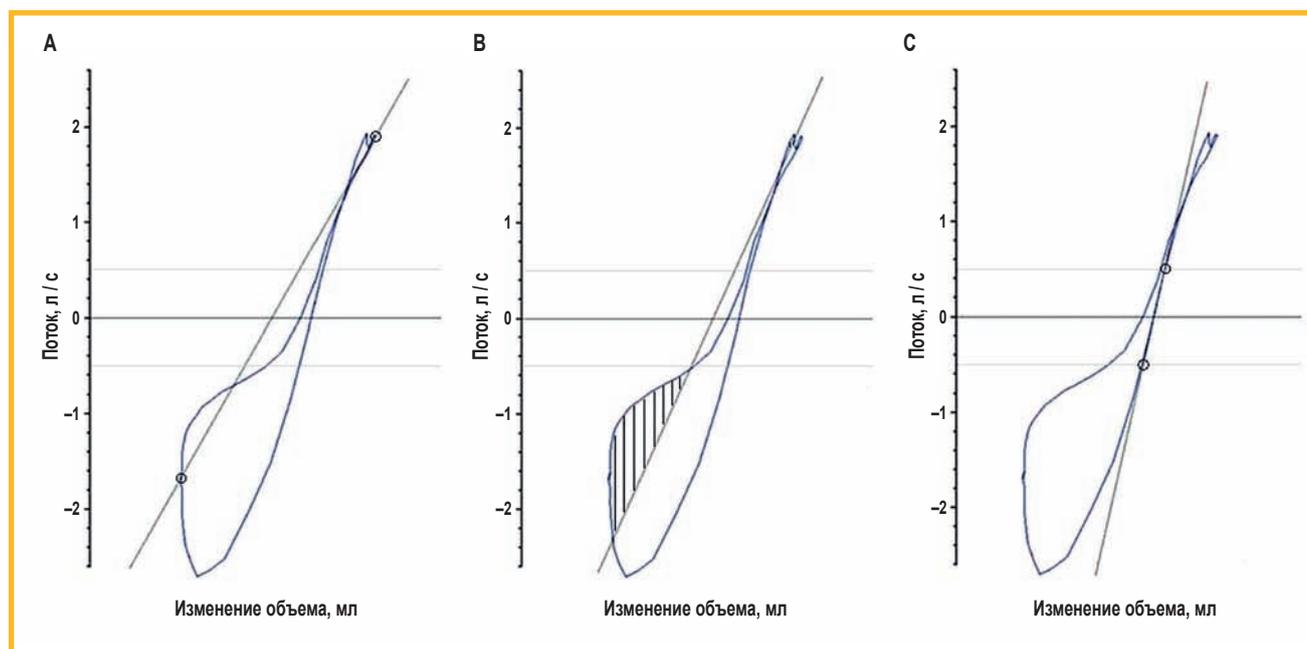


Рис. 7. Петля специфического бронхиального сопротивления у больного с выраженными обструктивными нарушениями легочной вентиляции: А – общее специфическое сопротивление ($sR_{aw\text{ общ.}}$) – точки максимального изменения объема на петле специфического сопротивления соединяются прямой: $sR_{aw\text{ общ.}} = 2,47$ кПа; В – эффективное специфическое сопротивление ($sR_{aw\text{ эфф.}}$) – значение параметра получается из отношения площади работы дыхания к площади петли «поток–объем» при нормальном дыхании: $sR_{aw\text{ эфф.}} = 1,95$ кПа \times с; С – специфическое сопротивление между потоками 0,5 л/с ($sR_{aw\text{ 0,5}}$) – прямая линия между значениями sR_{aw} при $\pm 0,5$ л/с: $sR_{aw\text{ 0,5}} = 0,91$ кПа \times с

Примечание: sR_{aw} – специфическое бронхиальное сопротивление; $sR_{aw\text{ общ.}}$ – общее специфическое сопротивление; $sR_{aw\text{ эфф.}}$ – эффективное специфическое сопротивление; $sR_{aw\text{ 0,5}}$ – специфическое сопротивление между потоками 0,5 л/с.

Figure 7. Specific bronchial resistance loop in a patient with severe obstructive pulmonary ventilation disorders: A – total specific resistance ($sR_{aw\text{ tot}}$) – points of maximum volume change on the specific resistance loop are connected by a straight line: $sR_{aw\text{ tot}} = 2.47$ kPa; B – effective specific resistance ($sR_{aw\text{ eff}}$) – the parameter value is obtained from the ratio of the area of the work of breathing to the area of the flow-volume loop during normal breathing: $sR_{aw\text{ eff}} = 1.95$ kPa \times s; C – specific resistance between flows of 0.5 l/s ($sR_{aw\text{ 0.5}}$) – a straight line between the sR_{aw} values at plus and minus 0.5 l/sec: $sR_{aw\text{ 0.5}} = 0.91$ kPa \times s

Таким образом, sG_{aw} — это «нормализованная по объему» проводимость ДП. Специфическая проводимость используется для надежной оценки состояния дыхательной системы у пациентов с тяжелой обструкцией ДП, у которых может возникнуть эмфизема [13]; sG_{aw} обладает большой чувствительностью к изменениям, вызывающим увеличение сопротивления в центральных отделах бронхиального дерева, но гораздо меньшей — к диагностике обструкции периферических ДП [14].

В клинической практике обычно используется показатель R_{aw} — соотношение показателей sR_{aw} и объема воздуха в легких в момент измерения (показатель R_{aw} измеряется во время дыхательных маневров с закрытой заслонкой):

$$R_{aw} = sR_{aw} / ВГО.$$

По данным исследований *W.A. Briscoe* и *A.B. Du-Bois* [8, 15] показано, что у здоровых людей R_{aw} определяются несколько факторов, из них одним из наиболее важных является объем легких. Величина сопротивления, выраженная в виде R_{aw} , зависит от объема легких, в отличие от параметров sR_{aw} и sG_{aw} , которые относительно независимы от изменений объема легких. При этом взаимосвязь между объемом легких и проводимостью является линейной: с увеличением объема легких проводимость увеличивается. Следовательно, в случае увеличения ВГО R_{aw} может оставаться в пределах нормы, несмотря на повышенное значение sR_{aw} . Такая ситуация часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ, у которых выявлена эмфизема легких [13].

5.5.2. Статические легочные объемы

При измерении статических легочных объемов (посредством определения ВГО с последующим маневром спокойной спирометрии) оцениваются следующие показатели:

- $ФОЕ_{пл.}$, измеренная методом БПГ. Показатель вычисляется как среднее значение из полученных в каждом маневре значений разницы между ВГО и $V_{t, occ}$. Величина $ФОЕ$ оценивается по среднему значению, полученному из технически приемлемых маневров перекрытия потока (≥ 3);
- ЖЕЛ, измеренная при спокойной спирометрии.

В итоговый протокол выносятся максимальное значение ЖЕЛ ($ЖЕЛ_{макс.}$) из всех приемлемых маневров;

- $PO_{выд.}$
В итоговый протокол выносятся среднее значение $PO_{выд.}$ всех приемлемых маневров (если ПО позволяет это сделать);
- ООЛ.

Значение ООЛ также является расчетной величиной; используется 2 способа расчета:

$$ООЛ = ФОЕ_{ср.} - PO_{выд. ср.}$$

и

$$ООЛ = ОЕЛ - ЖЕЛ_{макс.}$$

Рекомендуется использовать формулу с $ФОЕ_{ср.}$ и $PO_{выд.}$ для расчета (если ПО позволяет это сделать).

- ОЕЛ.
Значение ОЕЛ является расчетной величиной; используются 2 способа его расчета:

$$ОЕЛ = ООЛ + ЖЕЛ_{макс.}$$

и

$$ОЕЛ = ФОЕ_{ср.} + E_{вд. ср.}$$

Рекомендуется использовать для расчета формулу с ООЛ и $ЖЕЛ_{макс.}$ (если ПО позволяет это сделать). Для этого необходимо предварительно вычислить ООЛ следующим образом:

- ООЛ / ОЕЛ.

Данный показатель является важным признаком наличия или отсутствия т. н. «воздушных ловушек»:

- $E_{вд.}$ и соотношение $E_{вд.} / ОЕЛ$.

Показано, что гиперинфляция легких в покое, оцениваемая по величине отношения $E_{вд.} / ОЕЛ$, была независимым предиктором респираторной и общей смертности у пациентов с ХОБЛ [16].

6. Интерпретация результатов бодиплетизмографии

6.1. Должные величины

Количественная оценка данных БПГ, как и спирометрии, проводится путем сопоставления измеренных величин с их должными значениями, полученными при обследовании здоровых некурящих лиц. Должные величины зависят от антропометрических параметров (в основном роста), пола, возраста и популяции (этнической группы). Масса тела влияет на величину измеряемых объемов лишь в условиях значительного ее повышения. Так, при индексе массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ отмечается снижение $PO_{выд.}$ и $ФОЕ$ [17]. У детей и подростков также отмечается снижение $ФОЕ$ и $PO_{выд.}$ при ожирении с массой тела выше верхней границы нормы (ВГН), точнее > 97 -го перцентиля [18]. Тем не менее другие измеренные объемы легких у большинства пациентов с ожирением по-прежнему находятся в пределах нормы, в частности ОЕЛ обычно не снижается до тех пор, пока ИМТ не превысит $40 \text{ кг} / \text{м}^2$ [17]. Избыточная масса тела может оказывать влияние на легочные объемы, искажая типичные изменения, наблюдаемые при обструктивных нарушениях, что может затруднять интерпретацию полученных результатов [19]. Сложности в интерпретации результатов могут возникнуть при обследовании женщин в III триместре беременности вследствие уменьшения легочных объемов [20].

Существует множество систем должных величин, из которых при обследовании лиц старше 18 лет наиболее часто использовалась система, предложенная еще в 1993 г. Европейским сообществом угля и стали (*European Community for Coal and Steel* — ECCS). Недостатком данных должных величин является то, что они разработаны для европейской популяции для пациентов от 25 до 70 лет, поэтому должные величины, выходящие за эти пределы, могут быть ошибочными.

У детей должны значения рассчитывались по уравнениям регрессии, разработанным *A.Zapletal et al.* Однако эта система должных величин основана только на измерении роста обследуемого без учета возраста [21], что может приводить к искажению результатов в период полового созревания [22]. Эти системы были разработаны для европейской популяции на основе единой методологии.

Возможность применения системы должных величин ограничена параметрами здоровых лиц, обследованных в рамках ее разработки. Наиболее важна популяционная идентичность, также важно соответствие обследуемых по росту и возрасту. Следует избегать экстраполяции должных величин за пределы указанных диапазонов роста и возраста. Если показатели возраста или роста пациента выходят за границы популяции, исследовавшейся для разработки должных величин, то в итоговом протоколе исследования следует указать, что при определении должных значений была проведена экстраполяция данных.

В 2021 г. экспертной группой ERS опубликована работа по расчету должных значений для показателей БПГ (ФОЕ, ОЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, $PO_{\text{вдл.}}$, $E_{\text{вдл.}}$, ЖЕЛ) – *Global Lung function Initiative (GLI)* для лиц в возрастном диапазоне 5–80 лет. Следует упомянуть, что популяция для вычисления должных значений GLI была ограничена обследованием европейцев. В связи с этим при использовании должных величин статических объемов системы GLI популяционная (расовая) принадлежность должна быть отражена в итоговом протоколе исследования [23].

Система должных величин характеризует диапазон нормальных значений показателя в здоровой по-

пуляции. Для определения этого диапазона используются уравнение регрессии и соответствующая ему величина стандартного отклонения (SD). С помощью уравнения рассчитывается референсное (должное) значение величины, представляющее собой среднее арифметическое значение показателя в группе здоровых лиц одного возраста, пола, роста и этнической группы и SD, характеризующее разброс (дисперсию) его значений в обследуемой популяции. При оценке показателей функции системы дыхания за диапазон нормальных значений принимается интервал от 5-го до 95-го перцентиля – 90%-ный доверительный интервал (см. рис. 7). Для анализа показателей БПГ используется показатель нижней границы нормы (НГН; 5-й перцентиль) и верхней границы нормы (ВГН; 95-й перцентиль), их значение определяется по формулам:

$$\begin{aligned} \text{НГН} &= \text{должное значение} - 1,645 \times \text{SD}, \\ \text{ВГН} &= \text{должное значение} + 1,645 \times \text{SD}. \end{aligned}$$

Современные системы позволяют выводить на экран и в протокол не только значения должных величин, но и значения НГН и ВГН.

Наличие патологических отклонений каждого из показателей предлагается определять с одновременным использованием следующих критериев границы нормы – НГН и / или z-оценки. По z-оценке определяется, насколько измеренная величина показателя отличается от его должного значения, при этом мерой отклонения служит SD. Значения z-оценки от $-1,645$ до $+1,645$ соответствуют диапазону нормальных значений (рис. 8). Для оценки степени тяжести снижения

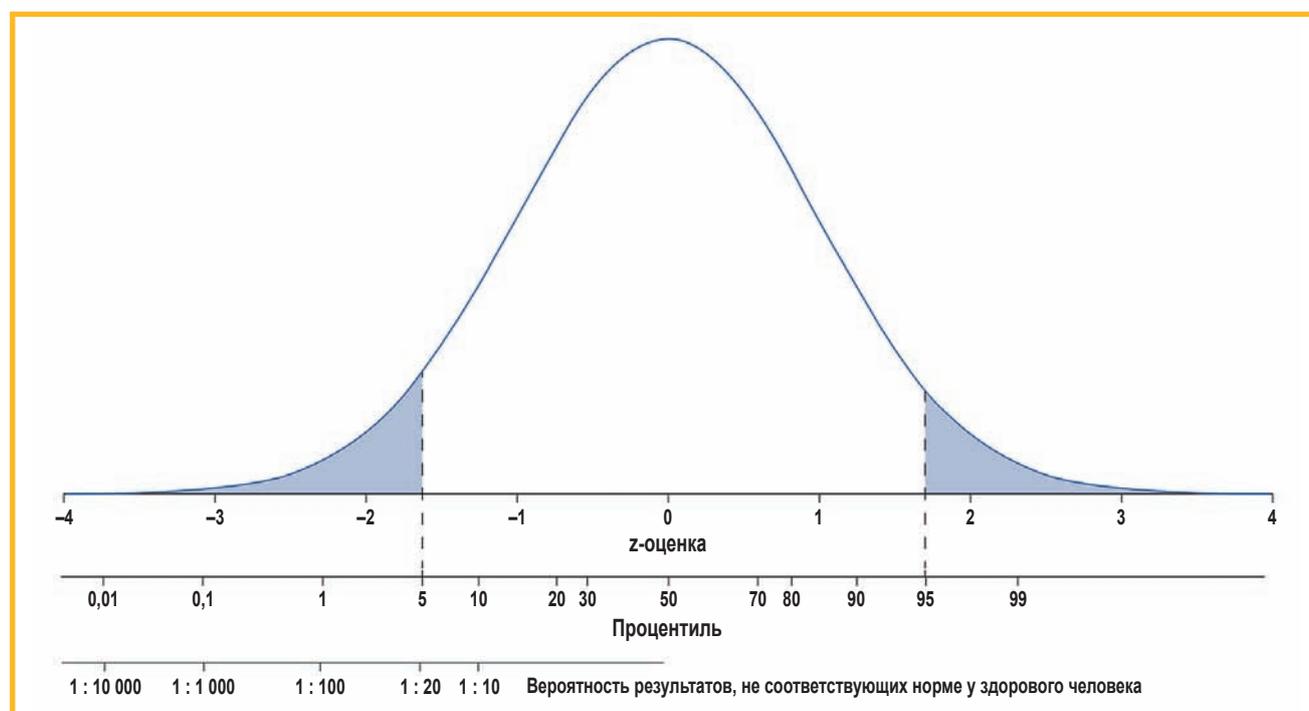


Рис. 8. Нормальное распределение с отображенными z-оценки и процентилей. Процентиль можно интерпретировать как вероятность того, что у здорового человека результаты находятся в пределах нормы (т. е. частота ложноположительных результатов) [24]

Figure 8. Normal distribution with z-scores and percentiles displayed. The percentile can be interpreted as the probability that a healthy individual will have results within the normal range (i.e., the false positive rate) [24]

функциональных показателей ERS / ATS (2022) рекомендуется использовать значение z-оценки:

- $> (-1,645)$ – норма;
- от $-1,65$ до $-2,5$ – нарушения легкой степени;
- от $-2,51$ до -4 – средней степени;
- $< (-4,1)$ – тяжелые нарушения.

Следует учитывать, что не все системы для проведения БПГ имеют ПО, обеспечивающее отображение z-оценки на экране или при печати. В этом случае необходимо сравнивать полученное значение со значением 5-го или 95-го перцентиля (НГН или ВГН), а не использовать фиксированное значение (например, 80% долж. в качестве НГН). Следует помнить об упоминании в заключении использованных должных величин, способа оценки показателей (по отношению к НГН, % к должной величине или z-оценки) и стандартов выполнения исследования.

6.2. Анализ результатов бодиплетизмографии

Выявленное при спирометрии снижение ЖЕЛ или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) является лишь косвенным признаком рестриктивных нарушений ВСЛ и часто встречается при выраженной обструкции; для подтверждения рестриктивных нарушений обязательно измерение ОЕЛ.

Роль БПГ в диагностике обструктивных нарушений невелика, однако в ряде случаев сужение ДП может проявляться повышением ФОЕ, ООЛ или их доли в структуре нормальной или повышенной ОЕЛ (ФОЕ / ОЕЛ, ООЛ / ОЕЛ) без изменения показателей спирометрии.

6.2.1. Рестриктивный тип вентиляционных нарушений

Снижение ОЕЛ $<$ НГН ($<$ 5-го перцентиля) (рис. 9; табл. 4) является доказательством наличия рестриктивных нарушений ВСЛ.

В случае выявления при спирометрии сниженной ФЖЕЛ в условиях нормального соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / ФЖЕЛ следует исключить наличие рестриктивных нарушений ВСЛ (при условии качественного выполнения пробы ФЖЕЛ). Однако снижение ФЖЕЛ само по себе не свидетельствует о рестриктивном нарушении ВСЛ; падение ОЕЛ сопровождается снижением ФЖЕЛ менее чем в 50 % случаев [25]. И наоборот, у взрослых нормальная ФЖЕЛ и соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ с большой степенью вероятности исключают рестриктивные нарушения вентиляции [25]. В большинстве случаев при рестриктивных нарушениях отмечается пропорциональное снижение ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОЕЛ; такой тип нарушений ВСЛ в рекомендациях ERS / ATS определяется как «простая рестрикция» [24]. Однако у некоторых пациентов наблюдается снижение ФЖЕЛ непропорционально снижению ОЕЛ, обусловленное непропорционально высоким ООЛ или ФОЕ. Этот паттерн в рекомендациях ERS / ATS определяется как «сложная рестрикция»; такие изменения, возможно, связаны с процессами, нарушающими опустошение легких, такими как нервно-мышечное заболевание, ограничение подвижности грудной клетки или скрытая обструкция с формированием «воздушных ловушек» [24].

При рестриктивных нарушениях ВСЛ часто наблюдается снижение ООЛ. Однако при ряде заболеваний

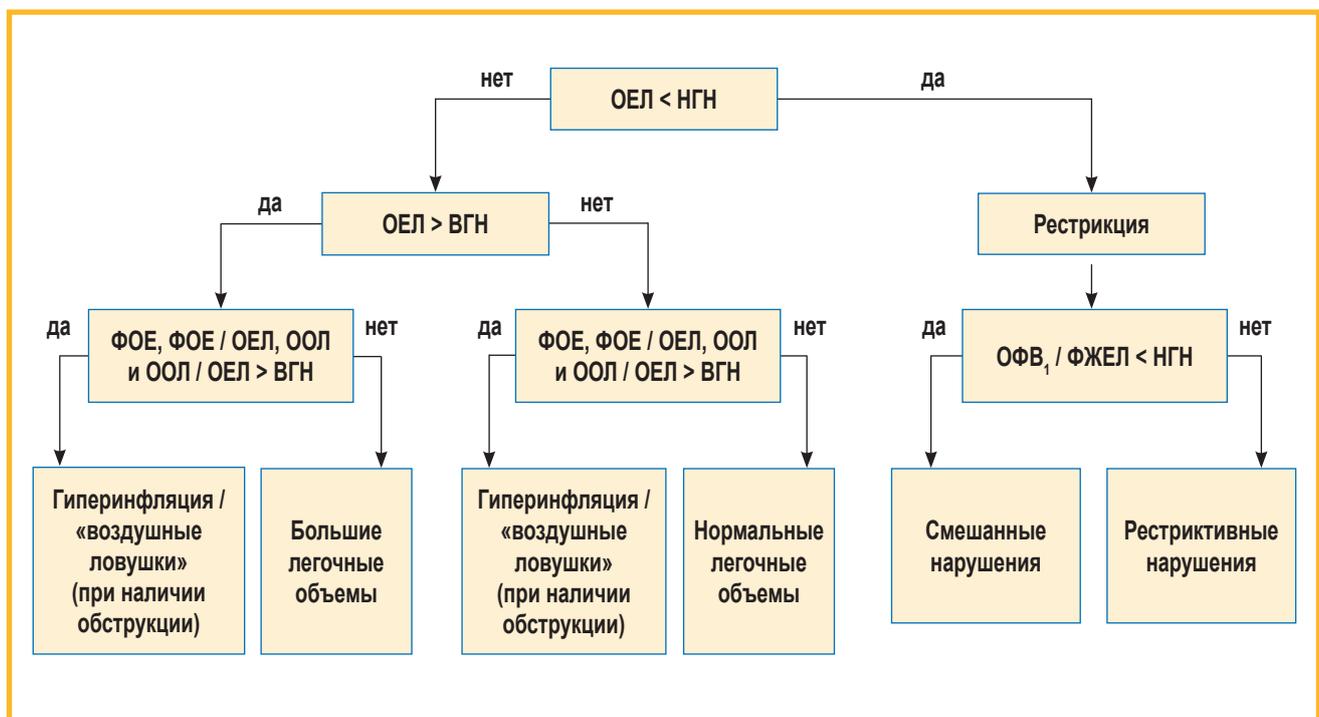


Рис. 9. Упрощенный алгоритм интерпретации результатов измерения легочных объемов

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; НГН – нижняя граница нормы; ВГН – верхняя граница нормы; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 9. Simplified algorithm for interpreting lung volume measurement results

Таблица 4
Классификация вентиляционных нарушений по данным бодиплетизмографии
Table 4
Classification of ventilation disorders according to body plethysmography data

Нарушение	ОЕЛ	ФОЕ	ООЛ	ФОЕ / ОЕЛ	ООЛ / ОЕЛ	Комментарии
Большие легочные объемы	↑	↑	↑	Норма	Норма	Вариант нормы, при значениях выше ВГН
Обструкция	Норма / ↑	Норма / ↑	↑	Норма / ↑	↑	Повышение ФОЕ – гиперинфляция легких; повышение ООЛ и ООЛ / ОЕЛ – «воздушные ловушки» (например, при ХОБЛ)
Рестрикция	↓	↓	↓ / Норма / ↑	Норма	Норма / ↑	ИЗЛ (снижение ОЕЛ и ее составляющих) или дистальная обструкция с «воздушными ловушками» при ожирении (снижение ОЕЛ и увеличение ООЛ / ОЕЛ, непропорциональное снижение ФЖЕЛ)
Смешанные нарушения	↓	Норма / ↑	Норма / ↑	Норма / ↑	Норма / ↑	Комбинация ХОБЛ и ИЗЛ, ХОБЛ и пневмосклероз, ХОБЛ и кифосколиоз и др.
Слабость дыхательных мышц	↓	Норма / ↑	↑	↑	↑	Парез диафрагмы, миастения
Недостаточное усилие	↓	Норма	↑	↑	↑	Недостаточное усилие при выполнении маневров
Ожирение	Норма / ↓	↓	Норма / ↓	Норма / ↓	Норма / ↓	Снижение $PO_{\text{выд}}$; ФОЕ, снижение ОЕЛ при ИМТ > 40 кг / м ² [17]

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГН – верхняя граница нормы; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; $PO_{\text{выд}}$ – резервный объем выдоха; ИМТ – индекс массы тела.

(например, саркоидоз и пневмония) нередко встречается изолированное снижение ООЛ, что, по мнению некоторых экспертов, обусловлено препятствующей спадению бронхов на выдохе радиальной тягой эластических элементов легких, и, следовательно, уменьшением воздушности легочной ткани [26]. Кроме того, снижение ООЛ иногда является единственным физиологическим отклонением у пациентов с заболеваниями грудной клетки (например, при деформации таковой) или патологией внутренних органов (например, при застойной сердечной недостаточности) [9].

Одним из ранних признаков рестриктивной патологии легких является снижение $E_{\text{вд}}$. Однако в этом случае показатель ОЕЛ также становится ниже НГН [7].

Изолированное снижение $PO_{\text{выд}}$ может быть следствием избыточной массы тела, слабости дыхательных мышц, наличия свободной жидкости в брюшной полости, а также нередко наблюдается при беременности [17, 19, 27].

Соппротивление ДП может быть в пределах нормы или увеличенным.

По показателю ОЕЛ определяется наличие или отсутствие рестрикции; значение $OEL < НГН$ (см. рис. 9, правая часть) указывает на наличие рестриктивных нарушений. При сопутствующей обструкции ($O_{FV_1} / ФЖЕЛ < НГН$ при использовании набора должных значений GLI или $O_{FV_1} / ФЖЕЛ < НГН$ при использовании набора должных значений $ECCS$ свидетельствуют о смешанных нарушениях. При отсутствии обструктивных нарушений снижение ЖЕЛ непропорционально ОЕЛ ($ФОЕ / ОЕЛ$ и $ООЛ / ОЕЛ < ВГН$) наблюдается при ожирении или нервно-мышечных заболеваниях. При нормальном показателе ОЕЛ рестриктивные нарушения исключаются (см. рис. 9, левая часть). Необходимо отметить, что при на-

личии обструкции гиперинфляция может наблюдаться при одновременном увеличении ОЕЛ, ООЛ и ФОЕ или же при увеличении только ФОЕ или ФОЕ и ООЛ. В первом случае увеличение ОЕЛ указывает на потерю эластичности легочной ткани, что, вероятно, связано с эмфиземой, тогда как во 2-м случае увеличение ФОЕ или ООЛ без увеличения ОЕЛ может наблюдаться при хроническом бронхите или бронхиальной астме. При наличии обструкции увеличение ООЛ и ООЛ / ОЕЛ свидетельствует о задержке воздуха в легких («воздушной ловушке»).

6.2.2. Обструктивный тип вентиляционных нарушений

Основным методом диагностики обструктивных нарушений ВСЛ является спирометрия, поскольку обструкция ДП чаще всего проявляется снижением показателя $O_{FV_1} / ФЖЕЛ$ при использовании набора должных значений $ECCS$ или $O_{FV_1} / ФЖЕЛ$ при использовании набора должных значений GLI и не всегда сопровождается увеличением легочных объемов. Роль БПГ в диагностике обструктивных нарушений вентиляции невелика, тем не менее в ряде случаев сужение ДП может проявляться повышением ООЛ (или ФОЕ) или его доли в структуре нормальной или повышенной ОЕЛ ($ООЛ / ОЕЛ$ или $ФОЕ / ОЕЛ$) без изменения показателей спирометрии.

При выраженной бронхиальной обструкции, особенно дистальных бронхов, происходит увеличение ОЕЛ. При увеличении ОЕЛ определяются также увеличение ООЛ и ФОЕ [26]. При выраженных обструктивных нарушениях также может снижаться ЖЕЛ за счет увеличения ООЛ.

Увеличение ООЛ часто встречается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, у которых из-за отека стенок бронхов, сокращения гладкой му-

скулатуры, воспалительной клеточной инфильтрации, снижения эластической отдачи легочной ткани увеличивается сопротивление ДП, что препятствует выходу воздуха из альвеол и способствует возникновению «воздушных ловушек» [28]. Таким образом, по результатам БПГ делать заключение о «воздушных ловушках» можно в том случае, если при наличии признаков бронхиальной обструкции увеличивается ООЛ и его доля в ОЕЛ, т. е. повышается показатель ООЛ / ОЕЛ. Нормальные данные спирометрии и увеличение ООЛ [29], а также сочетание увеличенного ООЛ с нормальным бронхиальным сопротивлением на выдохе [30] могут наблюдаться при изолированной обструкции мелких (< 2 мм в диаметре) воздухоносных путей [26].

Увеличение ФОЕ чаще всего обусловлено нарушением бронхиальной проходимости. Увеличение ФОЕ при наличии бронхиальной обструкции свидетельствует о статической гиперинфляции легких [28]. Одновременно с увеличением ФОЕ при гиперинфляции легких могут быть также увеличены и ООЛ, и ОЕЛ или только ООЛ.

Показатель $E_{вд.}$ позволяет косвенно судить о величине ФОЕ: при гиперинфляции легких $E_{вд.} / ОЕЛ$ снижается, при этом ОЕЛ остается в пределах нормы или увеличивается.

Измерение сопротивления ДП позволяет детализировать характер выявленных обструктивных нарушений. Величина $R_{ав}$ в основном определяется величиной просвета центральных отделов ДП – их первых 8–10 генераций. При сопоставлении результатов спирометрии и БПГ можно определить вовлеченность различных отделов трахеобронхиального дерева в формирование обструктивных нарушений.

При дисфункции мелких ДП может наблюдаться только увеличение ООЛ и ООЛ / ОЕЛ [31].

Относительно небольшое число исследований посвящено определению должных значений $R_{ав}$ у взрослых. Установлено, что в отличие от детей, у взрослых возраст не оказывает существенного влияния на величину $R_{ав}$ [26, 32].

В качестве ВГН для мужчин и женщин выбрано значение, равное 0,30 кПа / л / с [33]. У детей по мере роста и увеличения размера легких $R_{ав}$ снижается. Должные значения для детей были вычислены *M. Zapletal et al.* [21]. Сопоставление величин $R_{ав}$ на вдохе и выдохе позволяет определить наличие экспираторного коллапса ДП – функционального признака эмфиземы легких. Экспираторный коллапс ДП диагностируется при значениях соотношения $R_{ав\ выд.} / R_{ав\ вд.} \geq 2,5$ [34].

Помимо анализа величины показателя сопротивления, оценке подлежит и графическое представление соответствующего дыхательного маневра (петля $sR_{ав}$). У здорового человека петли $sR_{ав}$ узкие, практически вертикально расположенные, с небольшим наклоном к оси абсцисс (рис. 10А). Повышение бронхиального сопротивления проявляется увеличением наклона петель, а их форму определяет характер обструктивных нарушений (см. рис. 10В–F) [13].

Для стеноза внегрудных ДП характерна S-образная изогнутость узкой или немного расширенной петли $sR_{ав}$ (см. рис. 10F).

Нелинейность формы петель в виде перекрестов, булавовидных расширений в области выдоха является функциональным признаком неравномерности вентиляции различных зон легких, связанной с формированием «воздушных ловушек» (см. рис. 10С–Е) [13].

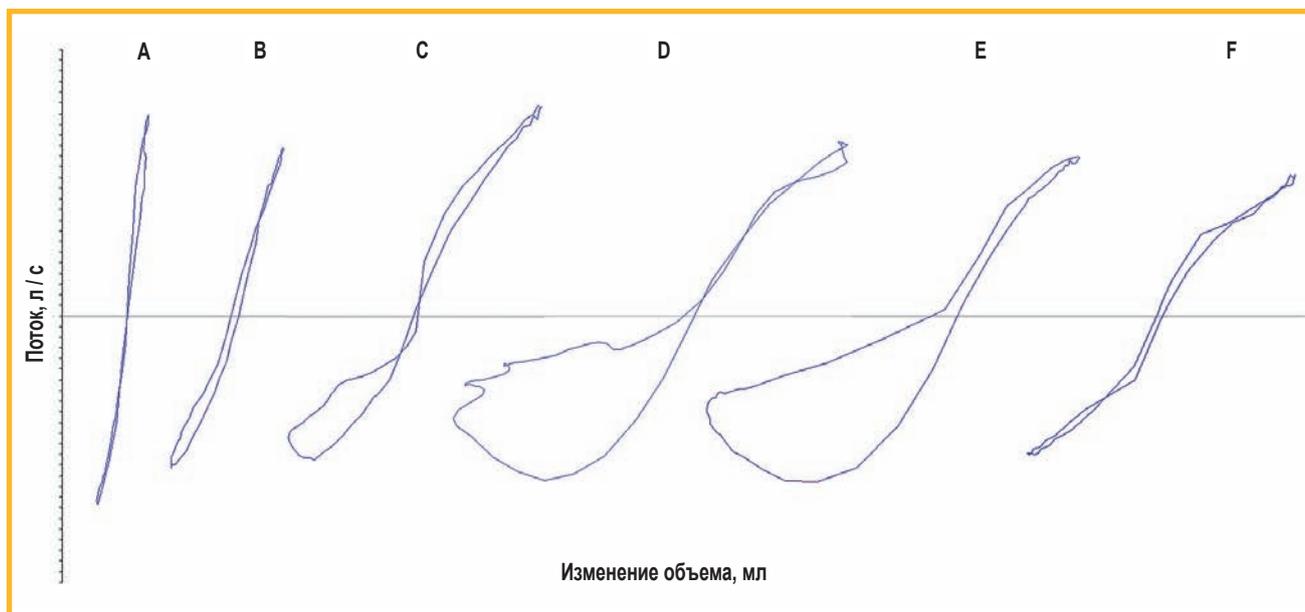


Рис. 10. Схематическое изображение петель специфического бронхиального сопротивления: А – в норме, при отсутствии бронхиальной обструкции; В – при легкой обструкции; С, D, Е – при выраженной обструкции с неравномерной вентиляцией различных зон легких; F – при фиксированной обструкции верхних дыхательных путей. Участок кривой выше оси абсцисс соответствует фазе вдоха, ниже оси абсцисс – фазе выдоха

Figure 10. Schematic representation of specific bronchial resistance loops: A – normal, in the absence of bronchial obstruction, B – with mild obstruction, C, D, E – with severe obstruction with uneven ventilation of different areas of the lungs, F – with fixed obstruction of the upper respiratory tract. The section of the curve above the abscissa axis corresponds to the inhalation phase, below the abscissa axis – to the exhalation phase.

Обструкция ДП, не сопровождающаяся неравномерностью вентиляции, проявляется только увеличением наклона петель sR_{aw} (см. рис. 10В). Наличие или отсутствие неравномерности вентиляции является важной характеристикой обструкции любого генеза; в наибольшей степени распределение вентиляции нарушается при разрушении эластического каркаса легких при эмфиземе, что проявляется наиболее заметным изменением формы петель sR_{aw} (см. рис. 10Д, Е).

6.2.3. Смешанный тип вентиляционных нарушений

Смешанный тип нарушений ВСЛ диагностируется в случаях, когда отклонения базовых диагностических показателей соответствуют критериям рестриктивного (ОЕЛ < НГН) и критериям обструктивного типа (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < НГН при использовании набора

должных значений GLI или ОФВ₁ / ЖЕЛ < НГН при использовании набора должных значений ECCS). Данный тип нарушений обычно встречается при сочетании легочного паренхиматозного заболевания и внелегочного заболевания, например, при ХОБЛ и застойной сердечной недостаточности, ХОБЛ и кифосколиоза. При смешанном типе нарушений ВСЛ чувствительность ОФВ₁ / ЖЕЛ или ОЕЛ для идентификации обструкции и рестрикции снижается. Сочетание снижения ЖЕЛ, ОФВ₁ / ЖЕЛ (или ОФВ₁ / ФЖЕЛ в зависимости от используемого набора должных значений) и ОЕЛ свидетельствует о смешанном нарушении ВСЛ.

В табл. 5 представлены сводные данные о спирометрических характеристиках и характеристиках объема легких при БПГ при обструктивных, рестриктивных и смешанных нарушениях вентиляции [24].

Таблица 5
Типы вентиляционных нарушений, определяемые методом спирометрии и бодиплетизмографии
Table 5
Types of ventilation disorders identified by spirometry and body plethysmography

Нарушения ВСЛ	Паттерн
Обструктивные	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < НГН при использовании набора должных значений GLI или ОФВ ₁ / ЖЕЛ < НГН при использовании набора должных значений ECCS
	Снижение потока на низких объемах легких встречается при заболевании мелких ДП дыхательных путей [35–37]
	Сочетанное снижение ОФВ ₁ и ФЖЕЛ наиболее часто наблюдается при недостаточном усилии обследуемого, но может встречаться как при обструктивных, так и при рестриктивных нарушениях ВСЛ; в подобных случаях рекомендуется измерение статических легочных объемов (англ. PRISM)
	Оценка абсолютных значений легочных объемов может помочь в диагностике гиперинфляции / «воздушных ловушек» [36]
	Исследование бронхиального сопротивления способно улучшить качество диагностического заключения [14]
Рестриктивные	ОЕЛ < НГН
	Снижение ЖЕЛ или ФЖЕЛ < НГН не является критерием рестрикции, однако в этом случае есть высокая вероятность наличия рестриктивных нарушений вентиляции, особенно при отсутствии обструктивных нарушений (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ > НГН и ОФВ ₁ / ЖЕЛ > НГН в зависимости от используемого набора должных значений – см. выше) (при условии качественного выполнения проб ЖЕЛ и ФЖЕЛ). Необходимо оценить ОЕЛ
	Нормальное значение ЖЕЛ или ФЖЕЛ в большинстве случаев исключает рестриктивные нарушения [25]
	Сниженное значение ФЖЕЛ и / или ЖЕЛ может встречаться при некачественном выполнении проб – преждевременном завершении маневров, а также при выраженных обструктивных нарушениях
Смешанные нарушения	ОЕЛ < НГН и наличие обструктивных нарушений (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < НГН или ОФВ ₁ / ЖЕЛ < НГН в зависимости от используемого набора должных значений)

Примечание: ВСЛ – вентиляционная способность легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; НГН – нижняя граница нормы; ДП – дыхательные пути; GLI (*Global Lung Function Initiative*) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ECCS (*European Coal and Steel Community*) – Европейское объединение угля и стали; ОЕЛ – общая емкость легких.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1 Протокол бодиплетизмографии

Унификация оформления протокола каждого метода исследования функции системы дыхания позволяет повысить информативность и качество исследования, а также сделать возможным сопоставление результатов, полученных в разных лабораториях [6, 38]. Следует разделить требования к объему информации о каждом исследовании, доступном через ПО диагностической системы и таковым, содержащимся в версии для печати. Первый вариант должен содержать максимально пол-

ную информацию, 2-й – оптимизированный ее объем. По мере обновления аппаратуры единые требования к содержанию протоколов становятся обязательными, для старых приборов следует в максимально возможной степени обеспечить соответствие предлагаемым правилам. Далее представлен минимальный объем информации по каждому проведенному исследованию, который должно обеспечивать ПО современных систем:

Данные пациента

- Фамилия, имя, отчество
- Идентификационный номер (номер в базе данных лаборатории)
- Пол

- Дата рождения
- Возраст (годы) у детей – годы и месяцы
- Рост (см)
- Масса тела (кг)
- ИМТ (кг / м²)
- Популяция (этническая принадлежность)
- Статус курения
- Дата исследования
- Время исследования
- Диагноз / жалобы

Данные лаборатории

- Название медицинского учреждения, подразделения
- Идентификатор специалиста, проводившего исследование
- Модель диагностической системы
- Дата калибровки
- Время калибровки
- Температура воздуха (°C)
- Влажность воздуха (%)
- Атмосферное давление (мм рт. ст. или кПа)

Данные о каждом маневре измерения бронхиального сопротивления ФОЕ и ЖЕЛ

- Время начала маневра
- Для ФОЕ – приемлемость, неудовлетворительное качество измерения
- Для ЖЕЛ – приемлемость, неудовлетворительное качество измерения
- Для R_{aw} – приемлемость, неудовлетворительное качество измерения
- ОЕЛ (л)
- ООЛ (л)
- ООЛ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- ФОЕ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- $PO_{выд.}$ (л)
- $E_{вд.}$ (л)
- частота дыхания (в минуту)
- ДО (л)
- R_{aw} (см вод. ст. / л / с или ед. СИ (кПа / л / с))
- sG_{aw} (1 / (см вод. ст. × с) или ед. СИ 1 / (кПа × с))

Итоговые данные всех маневров измерения бронхиального сопротивления, ФОЕ и ЖЕЛ

- Графическое представление всех маневров в координатах «объем–время»
- Графическое представление измерения бронхиального сопротивления в координатах «поток–изменение объема»
- Графическое представление измерения ВГО в координатах «давление–изменение объема»
- ФОЕ (л)
- НГН и ВГН для ФОЕ (л)
- z-оценка для ФОЕ
- %_{долж.} для ФОЕ
- ЖЕЛ (л)
- НГН и ВГН для ЖЕЛ (л)
- z-оценка для ЖЕЛ

- %_{долж.} для ЖЕЛ
- ОЕЛ (л)
- НГН и ВГН для ОЕЛ (л)
- z-оценка для ОЕЛ
- %_{долж.} для ОЕЛ
- ООЛ (л)
- НГН и ВГН для ООЛ (л)
- z-оценка для ООЛ
- %_{долж.} для ООЛ
- ООЛ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- НГН и ВГН для ООЛ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- z-оценка для ООЛ / ОЕЛ
- %_{долж.} для ООЛ / ОЕЛ
- ФОЕ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- НГН и ВГН для ФОЕ / ОЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой)
- z-оценка для ФОЕ / ОЕЛ
- %_{долж.} для ФОЕ / ОЕЛ
- $PO_{выд.}$ (л)
- НГН и ВГН для $PO_{выд.}$ (л)
- z-оценка для $PO_{выд.}$
- %_{долж.} для $PO_{выд.}$
- $E_{вд.}$ (л)
- НГН и ВГН для $E_{вд.}$ (л)
- z-оценка для $E_{вд.}$
- %_{долж.} для $E_{вд.}$
- R_{aw} (см вод. ст. / л / с или единицы СИ)
- ВГН для R_{aw}
- sG_{aw} (1 / (см вод. ст. × с) или единицы СИ)

Комментарии оператора:

- критерии приемлемости и / или повторяемости не были достигнуты;
- пациент не смог выполнить все необходимые маневры из-за усталости;
- неудовлетворительная / недостаточная мотивация пациента;
- другие обстоятельства, повлиявшие на результаты БПГ.

Заключение

- Указываются система должных величин, на основании которой сделано заключение (если это не было отражено в результатах спирометрии) и способ оценки (процент к должной величине, НГН, z-оценка).
- Наличие или отсутствие рестриктивных нарушений.
- Наличие / отсутствие изменений ФОЕ, ОЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, $PO_{выд.}$, $E_{вд.}$, бронхиального сопротивления.
- Подпись врача.

Приложение 2 Клинические примеры

Пациент 1. Мужчина 43 лет европеоидной расы. Диагноз: ХОБЛ (недостаточность α_1 -антитрипсина).

Рост – 197 см, масса тела – 106,0 кг, ИМТ – 27 кг / м².
 Не курит / не курил прежде. Результаты спирометрии представлены в табл. 1S и на рис. 1S, БПГ – в табл. 2S и на рис. 2S.

Заключение
 Референсные (должные) значения (GLI, 2012).
 Нарушение вентиляции легких по обструктивному типу крайне тяжелой степени. Снижение ФЖЕЛ.

Таблица 1S
Результаты спирометрии пациента 1

Table 1S
Spirometry results for patient 1

Показатель	Значение				
	долж.*	НГН	полученное	z-оценка	% _{долж.}
ФЖЕЛ, л	6,62	5,24	2,90	-4,49	44
ОФВ ₁ , л	5,17	4,09	0,97	-5,76	19
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	78,81	68,46	33,27	-5,08	42

Примечание: НГН – нижняя граница нормы; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * – должные значения согласно GLI (2012).

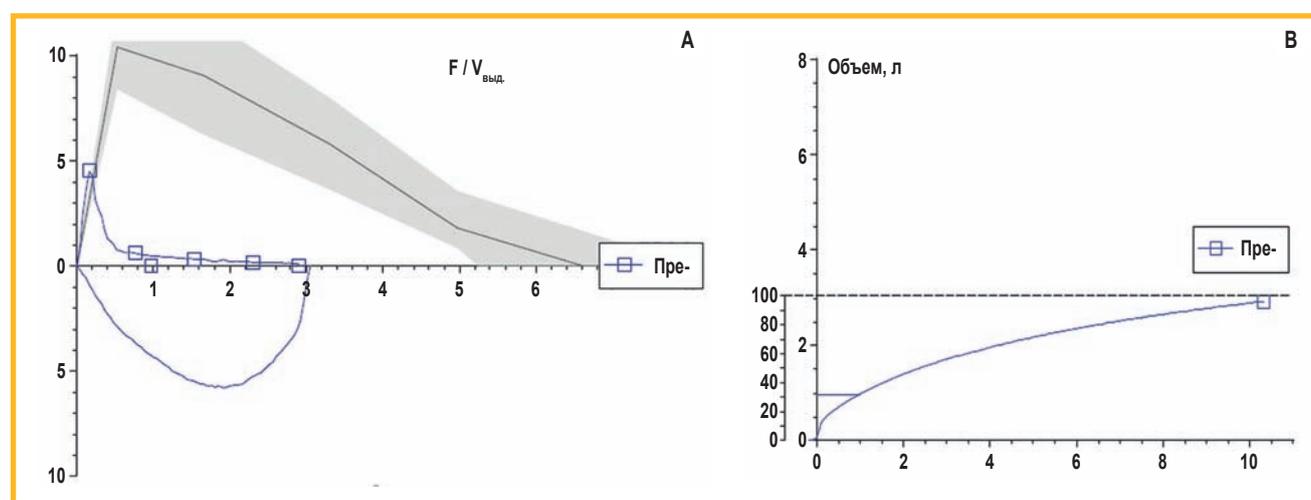


Рис. 1S. Форсированная спирометрия пациента 1: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время»

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем», серым выделен диапазон нормальных значений.

Figure 1S. Forced spirometry of patient 1: A – forced expiratory and inhalational curves in flow-volume coordinates; B – forced expiratory curves in volume-time coordinates

Note: blue color – patient data; black color – predicted flow-volume curve, gray color – normal range.

Таблица 2S
Результаты бодиплетизмографии пациента 1

Table 2S
Results of body plethysmography of patient 1

Показатель	Значение					
	долж.*	НГН	ВГН	полученное	z-оценка	% _{долж.}
ОЕЛ, л	9,11	7,37	10,88	11,06	1,81	121
ЖЕЛ, л	6,99	5,60	8,42	3,33	-4,46	48
ФОЕ, л	4,46	3,05	6,26	9,08	3,69	203
ФОЕ / ОЕЛ, %				82,15		
Е _{вд.1} , л	4,84	3,45	6,17	1,97	-3,29	41
РО _{выд.1} , л	2,20	0,96	3,88	1,35	-1,06	61
ООЛ, л	2,16	1,22	3,30	7,73	6,49	358
ООЛ / ОЕЛ, %	23,14	14,32	32,44	69,91	7,76	302
R _{ав.общ.1} , кПа / л / с			0,30	0,59		

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; Е_{вд.1} – емкость вдоха; РО_{выд.1} – резервный объем выдоха; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; R_{ав.общ.1} – общее сопротивление дыхательных путей; GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * – должные значения согласно GLI (2012).

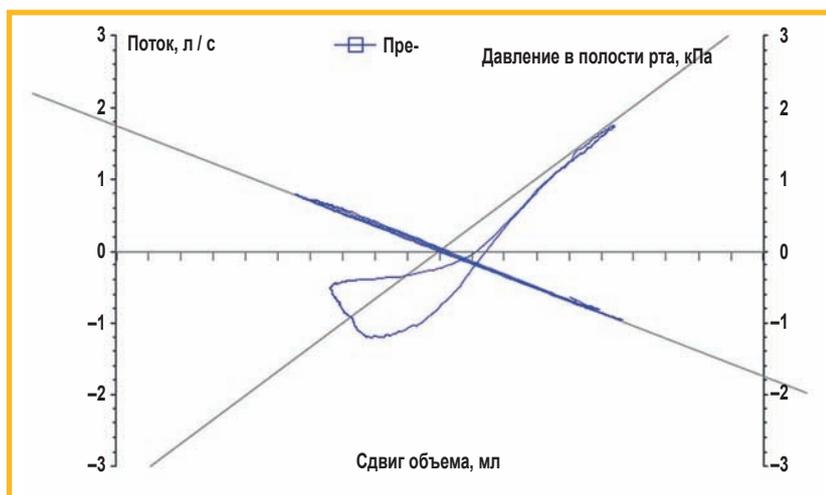


Рис. 2S. Бодиплетизмография пациента 1: петли специфического бронхиального сопротивления и внутригрудного объема

Figure 2S. Body plethysmography of patient 1: loops of specific bronchial resistance and intra-thoracic volume

Заключение по бодиплетизмографии

Референсные (должные) значения (GLI, 2020).

ОЕЛ не снижена — данных за нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу не выявлено. ЖЕЛ снижена, отмечается увеличение ФОЕ, ФОЕ / ОЕЛ и ОЕЛ, снижение $E_{вд.}$ — гиперинфляция легких, также отмечается увеличение ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ — наличие воздушных ловушек. $PO_{вд.}$ — в пределах нормы.

Увеличение бронхиального сопротивления.

Пациент 2. Женщина 57 лет европеоидной расы. Диагноз: идиопатический легочный фиброз. Рост — 174 см, масса тела — 85 кг, ИМТ — 28 кг / м². Не курит / не курила прежде. Результаты спирометрии представлены в табл. 3S и на рис. 3S, БПГ — в табл. 4S и на рис. 4S.

Заключение

Референсные (должные) значения (GLI, 2012).

Нарушение вентиляции легких тяжелой степени. Снижение ФЖЕЛ. Отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ не снижено. Данных за нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу не выявлено.

Для уточнения типа нарушений ВСЛ рекомендуется измерение ОЕЛ.

Заключение по бодиплетизмографии

Референсные (должные) значения (GLI, 2020).

Рестриктивные нарушения вентиляции легких: снижение ОЕЛ.

Статические легочные объемы и емкости снижены, за исключением ООЛ. Отмечается увеличение ООЛ в структуре ОЕЛ.

Увеличение бронхиального сопротивления.

Комментарий. Увеличение отношения $ООЛ / ОЕЛ$ при снижении ОЕЛ, ЖЕЛ и при нормальном значении $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ указывает на ухудшение опустошения легких, что может быть связано с дисфункцией мелких ДП с «воздушными ловушками» при избыточной массе тела (ИМТ — 28 кг / м²). Увеличение бронхиального сопротивления, по-видимому, обусловлено снижением объема легких.

Пример 3. Пациент: мужчина 56 лет европеоидной расы. Диагноз ХОБЛ, состояние после пульмонэктомии. Рост — 176 см, масса тела — 75 кг, ИМТ — 24 кг / м². Не курит / не курил прежде. Результаты спирометрии представлены в табл. 5S и на рис. 5S, БПГ — в табл. 6S и на рис. 6S.

Заключение

Референсные (должные) значения (GLI, 2012).

Нарушение вентиляции легких тяжелой степени. Обструктивные нарушения вентиляции: снижение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$.

Снижение ФЖЕЛ.

Таблица 3S
Результаты спирометрии пациента 2

Table 3S
Spirometry results for patient 2

Показатель	Значение				
	долж.*	НГН	полученное	z-оценка	% долж.
ФЖЕЛ, л	3,78	2,89	1,46	-4,50	39
ОФВ ₁ , л	2,96	2,26	1,23	-3,89	42
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	79,03	67,35	84,41	0,86	107

Примечание: НГН — нижняя граница нормы; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GLI (Global Lung function Initiative) — система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * — должные значения согласно GLI (2012).

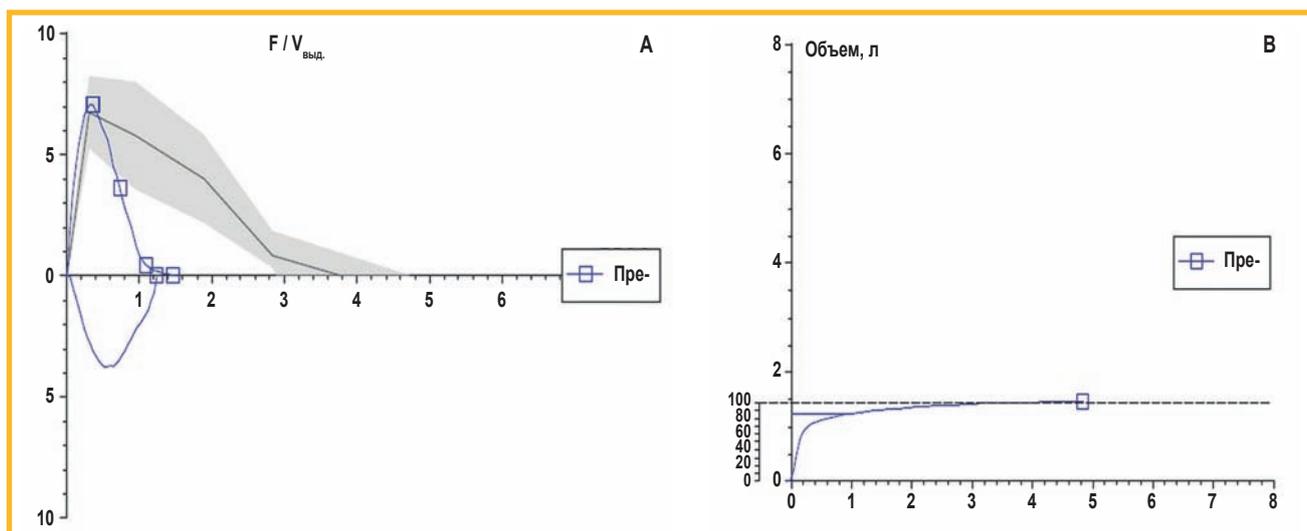


Рис. 3S. Форсированная спирометрия пациента 2: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время»

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем», серым выделен диапазон нормальных значений.

Figure 3S. Forced spirometry of patient 2: A – forced expiration and inhalation curves in flow-volume coordinates; B – forced expiration curves in volume-time coordinates

Note: blue color – patient data; black color – predicted flow-volume curve, grey color – normal range.

Таблица 4S
Результаты бодиплетизмографии пациента 2
Table 4S
Results of body plethysmography of patient 2

Показатель	Значение					
	долж.*	НГН	ВГН	полученное	z-оценка	% долж.
ОЕЛ, л	5,97	4,84	7,23	3,24	-4,39	54
ЖЕЛ, л	4,02	3,17	4,87	1,56	-4,67	39
ФОЕ, л	3,22	2,29	4,40	1,92	-2,43	60
ФОЕ / ОЕЛ, %				59,16		
$E_{вд}$, л	2,87	1,94	3,81	1,32	-2,75	46
$PO_{вд}$, л	1,07	0,39	2,06	0,24	-2,15	23
ООЛ, л	1,96	1,19	2,95	1,68	-0,55	86
ООЛ / ОЕЛ, %	32,10	21,45	43,50	51,73	2,78	161
$R_{ав общ}$, кПа / л / с			0,30	0,43		

Примечание: НГН – нижняя граница нормы; ВГН – верхняя граница нормы; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; $E_{вд}$ – емкость вдоха; $PO_{вд}$ – резервный объем выдоха; ООЛ – остаточный объем легких; $R_{ав общ}$ – общее сопротивление дыхательных путей; GLI (Global Lung function Initiative) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * – должные значения согласно GLI (2012).

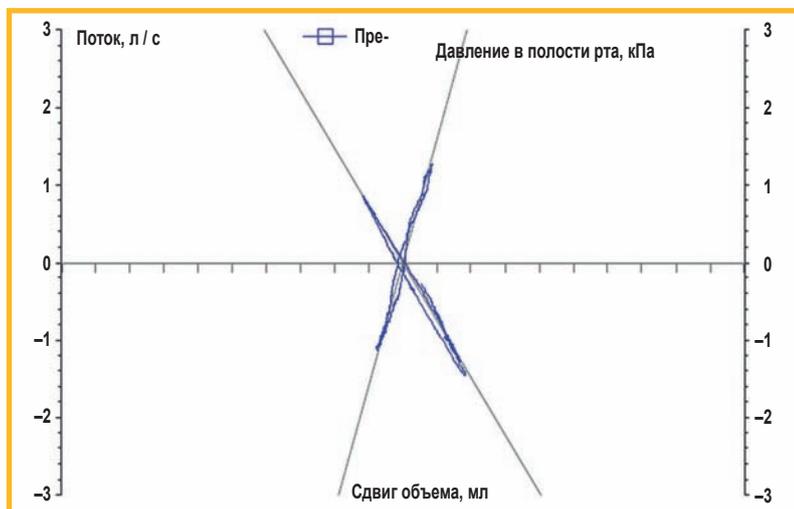


Рис. 4S. Бодиплетизмография пациента 2: петля специфического сопротивления и кривая внутригрудного объема

Figure 4S. Body plethysmography of patient 2: specific resistance loop and intrathoracic volume curve

Таблица 5S
 Результаты спирометрии пациента 3
 Table 5S
 Spirometry results for patient 3

Показатель	Значение				
	долж.*	НГН	полученное	z-оценка	% _{долж.}
ФЖЕЛ, л	4,64	3,57	2,21	-3,77	48
ОФВ ₁ , л	3,62	2,76	1,31	-4,14	36
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	78,10	66,46	59,53	-2,49	76

Примечание: НГН – нижняя граница нормы; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GLI (Global Lung function Initiative) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * – должные значения согласно GLI (2012).

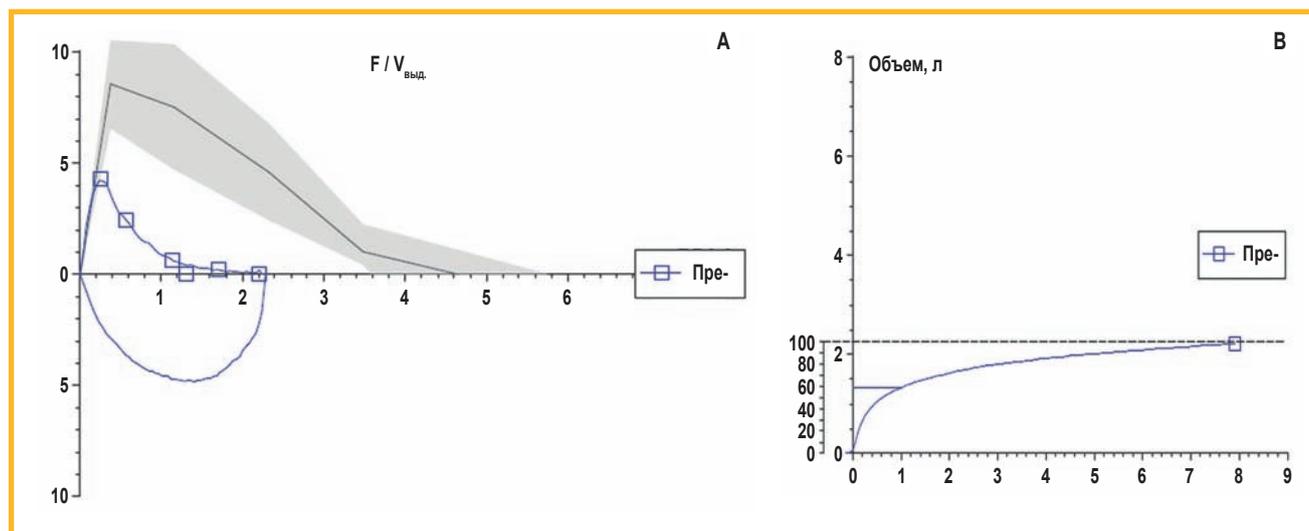


Рис. 5S. Форсированная спирометрия пациента 3: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время»

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем», серым выделен диапазон нормальных значений.

Figure 5S. Forced spirometry of patient 3: A – forced expiration and inhalation curves in flow-volume coordinates; B – forced expiration curves in volume-time coordinates

Note: blue color – patient data; black color – predicted flow-volume curve, gray color – normal range.

Таблица 6S
 Результаты бодиплетизмографии пациента 3
 Table 6S
 Results of body plethysmography of patient 3

Показатель	Значение					
	долж.*	НГН	ВГН	Полученное	z-оценка	% _{долж.}
ОЕЛ, л	7,05	5,68	8,45	3,99	-3,70	57
ЖЕЛ, л	5,07	4,04	6,12	2,46	-4,33	48
ФОЕ, л	3,49	2,40	4,86	2,38	-1,69	68
ФОЕ / ОЕЛ, %				59,65		
Е _{вд.} , л	3,65	2,57	4,69	1,61	-3,04	44
РО _{выд.} , л	1,33	0,50	2,49	0,85	-0,87	64
ООЛ, л	2,05	1,26	3,00	1,53	-1,05	75
ООЛ / ОЕЛ, %	28,66	19,33	38,44	38,39	1,64	134
R _{зв общ.} , кПа / л / с			0,30	0,54		

Примечание: НГН – нижняя граница нормы; ВГН – верхняя граница нормы; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; Е_{вд.} – емкость вдоха; РО_{выд.} – резервный объем выдоха; ООЛ – остаточный объем легких; R_{зв общ.} – общее сопротивление дыхательных путей; GLI (Global Lung function Initiative) – система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов; * – должные значения согласно GLI (2012).

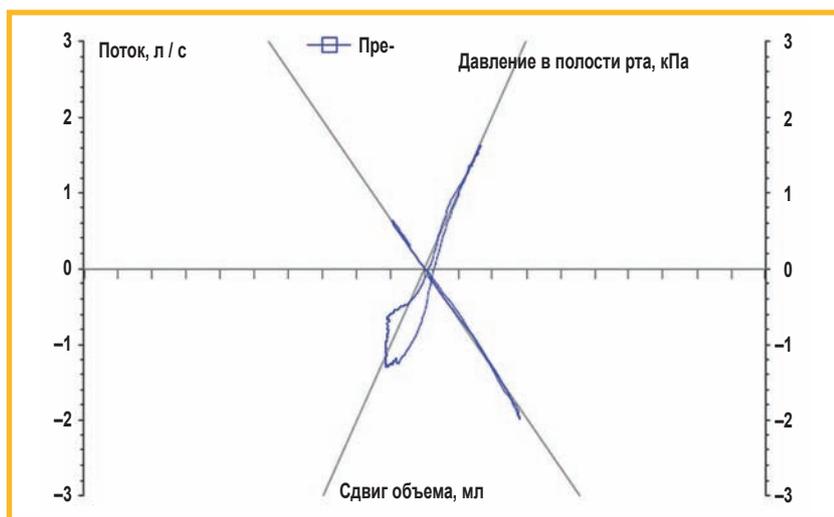


Рис. 6S. Бодиплетизмография пациента 3: петля специфического сопротивления и кривая внутригрудного объема

Figure 6S. Body plethysmography of patient 3: specific resistance loop and intrathoracic volume curve

Для уточнения типа нарушений ВСЛ рекомендуется измерение ОЕЛ.

Заключение по бодиплетизмографии

Референсные (должные) значения (GLI, 2020).

Рестриктивные нарушения вентиляции легких: снижение ОЕЛ.

Снижение ЖЕЛ, $E_{\text{вд.}}$ и функциональной емкости легких.

Увеличение бронхиального сопротивления.

Список сокращений

БПГ – бодиплетизмография

ВГН – верхняя граница нормы

ВГО – внутригрудной объем газа

ВДП – внегрудные дыхательные пути

ВСЛ – вентиляционная способность легких

ДО – дыхательный объем

ДП – дыхательные пути

$E_{\text{вд.}}$ – емкость вдоха, или инспираторная емкость легких

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

$ЖЕЛ_{\text{вд.}}$ – жизненная емкость легких, измеренная на вдохе

$ЖЕЛ_{\text{выд.}}$ – жизненная емкость легких, измеренная на выдохе

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

НГН – нижняя граница нормы

ОГК – органы грудной клетки

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПО – программное обеспечение

$PO_{\text{выд.}}$ – резервный объем выдоха

РРО – Российское респираторное общество

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

$ФОЕ_{\text{пл.}}$ – функциональная остаточная емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии при расслабленном спокойном дыхании перед измерением ВГО

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 $\Delta V_{\text{к}}$ – изменение объема газа в кабине бодиплетизмографа

$\Delta V_{\text{л}}$ – изменение объема легких

$\Delta P_{\text{А}}$ – давление внутри альвеол

$\Delta P_{\text{рот}}$ – изменение ротового давления

$ATPS$ (*Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) – параметры газа в помещении, где проводится исследование: температура, барометрическое (атмосферное) давление и влажность воздуха

ATS (*American Thoracic Society*) – Американское торакальное общество

$BTPS$ (*Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) – параметры газа в легких человека: температура тела (37 °C), барометрическое (атмосферное) давление и полное насыщение водяным паром

ECCS (*European Community for Coal and Steel*) – Европейское сообщество угля и стали

ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество

GLI (*Global Lung Function Initiative*) – система должных величин, разработанная экспертной группой ERS по стандартизации легочных функциональных тестов

P – давление

$P_{\text{А}}$ – альвеолярное давление

$P_{\text{атм.}}$ – атмосферное давление

$P_{\text{к}}$ – давление в боди-камере

$P_{\text{H}_2\text{O}}$ – парциальное давление паров воды

$P_{\text{рот}}$ – давление в ротовой полости

$R_{\text{ав}}$ (*airway resistance*) – аэродинамическое бронхиальное сопротивление

$R_{\text{ав}0,5}$ – бронхиальное сопротивление между инспираторным и экспираторным потоками, равными 0,5 л / с

$R_{\text{ав вд.}}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе

$R_{\text{ав выд.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе

$R_{\text{ав общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление

$R_{\text{ав эфф.}}$ – эффективное бронхиальное сопротивление

$R_{\text{ин.}}$ – инерционное сопротивление

$R_{\text{фр.}}$ – фрикционное сопротивление

$R_{\text{эл.}}$ – эластическое сопротивление

SD (*standard deviation*) – стандартное отклонение

sG_{aw} – специфическая бронхиальная проводимость
 sR_{aw} (*specific airway resistance*) – специфическое бронхиальное сопротивление
 $sR_{aw 0,5}$ – специфическое сопротивление между потоками 0,5 л / с
 $sR_{aw 0,5}$ – специфическое бронхиальное сопротивление между инспираторным и экспираторным потоками, равными 0,5 л/с
 $sR_{aw общ.}$ – специфическое общее бронхиальное сопротивление
 $sR_{aw эфф.}$ – специфическое эффективное бронхиальное сопротивление
 V – объем
 V' – скорость потока воздуха
 V_d – объем «мертвого» пространства прибора
 $V_{t,occ}$ – разница между внутригрудным объемом легких в момент перекрытия заслонки и функциональной остаточной емкостью (в зависимости от производителя: $dVol$, $dVolVTG$ или *switch-in error* – ошибка заслонки)
 V_k – объем камеры
 z -оценка – число SD между измеренной величиной и должным значением (используется для оценки нормального диапазона и степени отклонения от должного значения)

Литература

- Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики», Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022.
- Каменева М.Ю. Исследование функции внешнего дыхания. В кн.: Илькович М.М., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей. СПб: Нордмедиздат; 2005: 50–58.
- Quanjer P.H., Pretto J.J., Brazzale D.J., Boros P.W. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 505–512. DOI: 10.1183/09031936.00086313.
- 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.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., ред. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. М.: СТРОМ; 2017.
- DuBois A.B., Botelho S.Y., Comroe J.H. Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J. Clin. Invest.* 1956; 35 (3): 327–335. DOI: 10.1172/JC1103282.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
- Islam M.S., Ulmer W.T. Diagnostic value of “closing volume” in comparison to “airway resistance–lung volume plot”. *Respiration*. 1974; 31 (6): 449–458. DOI: 10.1159/000193618.
- Matthys H., Orth U. Comparative measurements of airway resistance. *Respiration*. 1975; 32 (2): 121–134. DOI: 10.1159/000193642.
- Hantos Z., Galgoczy G., Daroczy B., Dombos K. Computation of the equivalent airway resistance: a comparison with routine evaluations of plethysmographic measurements. *Respiration*. 1978; 36 (2): 64–72. DOI: 10.1159/000193928.
- Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole-body plethysmography. In: Gosselink R., Stam H., eds. Lung function testing. 2005. Vol. 10: 15–43. Available at: https://books.google.ru/books?id=-4k8I7c-CFEC&pg=PA15&hl=ru&source=gbs_toc_r&cad=2#v=onepage&q&f=false
- Kaminsky D.A. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir. Care*. 2012; 57 (1): 85–96. DOI: 10.4187/respcare.01411.
- Briscoe W.A., Dubois A.B. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *J. Clin. Invest.* 1958; 37 (9): 1279–1285. DOI: 10.1172/JC1103715.
- Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
- Jones R.L., Nzekwu M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006; 130 (3): 827–833. DOI: 10.1378/chest.130.3.827.
- Winck A.D., Heinzmann-Filho J.P., Soares R.B. et al. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2016; 34 (4): 510–517. DOI: 10.1016/j.rpped.2016.02.008.
- Tan E.K., Tan E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2013; 27 (6): 791–802. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001.
- McAuliffe F., Kametas N., Costello J. et al. Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG*. 2002; 109 (7): 765–769. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01515.x.
- Zapletal A., Samanek M., Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Basel: Thiir AG Offsetdruck; 1987. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-04125-5.
- Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L. et al. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.020.
- Hall G.L., Filipow N., Ruppel G. et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2000289. DOI: 10.1183/13993003.00289-2020.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Aaron S.D., Dales R.E., Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999; 115 (3): 869–873. DOI: 10.1378/chest.115.3.869.
- Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980.
- Littleton S.W., Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir. Med.* 2017; 124: 15–20. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.004.
- Черняк А.В. Измерение легочных объемов. В кн.: Айсанов З.Р., Черняк А.В., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: АТМО; 2016: 40–67.
- Воробьева З.В. Исследование вентиляционной функции легких. М.: Книга и бизнес; 2008.
- Кольцун С.С. Методы определения остаточного объема легких. *Функциональная диагностика*. 2003; (1): 65–76.
- Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. 163 (7): 1551–1556. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2008013.
- Ulmer W.T., Nolte D., Lecheler J. Schaefer T. Die Lungenfunktion. Methodik und klinische Anwendung. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285917278_Die_Lungenfunktion_Methodik_und_klinische_Anwendung
- Quanjer P. Standardized lung function testing. *Bull Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 33–38.

34. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 65 (1): 8–15. DOI: 10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462.
35. Bates D. Respiratory function in disease. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
36. Pride N., Macklem P. Lung mechanics in Disease. In: *Comprehensive Physiology*. 2011; Suppl. 12. DOI: 10.1002/cphy.cp030337.
37. Wilson A. Pulmonary function testing, indications and interpretations. Orlando: Grune & Stratton; 1985.
38. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
15. Briscoe W.A., Dubois A.B. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *J. Clin. Invest.* 1958; 37 (9): 1279–1285. DOI: 10.1172/JCI103715.
16. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (6): 591–597. DOI: 10.1164/rccm.200407-867OC.
17. Jones R.L., Nzekwu M.M. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006; 130 (3): 827–833. DOI: 10.1378/chest.130.3.827.
18. Winck A.D., Heinzmann-Filho J.P., Soares R.B. et al. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2016; 34 (4): 510–517. DOI: 10.1016/j.rpped.2016.02.008.
19. Tan E.K., Tan E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2013; 27 (6): 791–802. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001.
20. McAuliffe F., Kametas N., Costello J. et al. Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *BJOG*. 2002; 109 (7): 765–769. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01515.x.
21. Zapletal A., Samanek M., Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. Basel: Thiir AG Offsetdruck; 1987. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-04125-5.
22. Koopman M., Zanen P., Kruitwagen C.L. et al. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir. Med.* 2011; 105 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.07.020.
23. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G. et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2000289. DOI: 10.1183/13993003.00289-2020.
24. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
25. Aaron S.D., Dales R.E., Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999; 115 (3): 869–873. DOI: 10.1378/chest.115.3.869.
26. Shik L.L., Kanaev N.N., eds. [Handbook of clinical physiology of respiration]. Leningrad: Meditsina, 1980 (in Russian).
27. Littleton S.W., Tulaimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenation. *Respir. Med.* 2017; 124: 15–20. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.004.
28. Cherniak A.V. [Measurement of lung volumes]. In: Aisanov Z.R., Cherniak A.V., eds. [Functional diagnostics in pulmonology]. Moscow: ATMO; 2016: 40–67 (in Russian).
29. Vorobyova Z.V. [Study of the ventilation function of the lungs]. Moscow: Kniga i biznes; 2008 (in Russian).
30. Koltun S.S. [Methods for determining the residual volume of the lungs]. *Funktsional'naya diagnostika*. 2003; (1): 65–76 (in Russian).
31. Kraft M., Pak J., Martin R.J. et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. 163 (7): 1551–1556. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2008013.
32. Ulmer W.T., Nolte D., Lecheler J. Schaefer T. Die Lungenfunktion. Methodik und klinische Anwendung. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285917278_Die_Lungenfunktion_Methodik_und_klinische_Anwendung
33. Quanjer P. Standardized lung function testing. *Bull Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 33–38.
34. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [New approaches to differential diagnostics of ventilation disorder syndromes]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2017; 65 (1): 8–15. DOI: 10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462 (in Russian).
35. Bates D. Respiratory function in disease. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
36. Pride N., Macklem P. Lung mechanics in Disease. In: *Comprehensive Physiology*. 2011; Suppl. 12. DOI: 10.1002/cphy.cp030337.
37. Wilson A. Pulmonary function testing, indications and interpretations. Orlando: Grune & Stratton; 1985.
38. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.

Информация об авторах / Authors Information

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; врач функциональной диагностики отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; Doctor of Functional Diagnostics of the Department of functional and ultrasound diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S.Yudin", Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-code: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Чушкин Михаил Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболевания органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru (SPIN-код: 2568-6781; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>)

Mikhail I. Chushkin, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru (SPIN-code: 2568-6781; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-code: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 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 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 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; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Берестень Наталья Федоровна — д. м. н., профессор; профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; председатель Совета Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики»; тел.: (916) 117-94-16; e-mail: nberesten@yandex.ru (SPIN-код: 4547-7137; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3583-6839>)

Natalya F. Beresten, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")"; Chairman of the Council of the All-Russian Public Organization "Russian Association of Functional Diagnostics Specialists"; tel.: (916) 117-94-16; e-mail: nberesten@yandex.ru (SPIN-code: 4547-7137; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3583-6839>)

Воробьев Андрей Валерьевич — врач функциональной диагностики лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов Научно-клинического центра № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (499) 248-01-79; e-mail: vorobiov@list.ru

Andrey V. Vorobyov, Doctor of Functional Diagnostics, Laboratory of Electrophysiology and Stress Tests and Scientific and Clinical Center No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; tel.: (499) 248-01-79; e-mail: vorobiov@list.ru

Дубак Алексей Владимирович — к. м. н., врач функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистент кафедры кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (382) 255-69-09; e-mail: dubakov.av@ssmu.ru (Author ID: 315033; ORCID: <http://orcid.org/000-0001-9708-0075>)

Alexey V. Dubakov, Candidate of Medicine, Physician of Functional Diagnostics, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Assistant, Department of Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (382) 255-69-09; e-mail: dubakov.av@ssmu.ru (Author ID: 315033; ORCID: <http://orcid.org/000-0001-9708-0075>)

Калманова Елена Николаевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN-код: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Elena N. Kalmanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Institute of Maternity and Childhood, 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; Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN-code: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Каменева Марина Юрьевна — д. м. н. ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, врач функциональной диагностики кабинета функциональной диагностики поликлиники с клинко-диагностическим центром клиники Научно-клинического образовательного 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) 338-60-78; e-mail: kmju@mail.ru (SPIN-код: 9810-9636; Author ID: 15686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>)

Marina Yu. Kameleva, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Institute of Rheumatology and Allergology, Scientific and Clinical Research Center; Doctor of Functional Diagnostics in the Functional Diagnostics Room of the polyclinic with the clinical diagnostic center, Clinic of the 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; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: kmju@mail.ru (SPIN-code: 9810-9636; Author ID: 15686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>)

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; ведущий научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории функциональных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 410-39-00; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru (SPIN-код: 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; Leading Researcher, 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-code: 7446-4116; Author ID: 342739; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>)

Мустафина Малика Харисовна — к. м. н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики 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); старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Malika Kh. Mustafina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Respiration, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-код: 5043-7214; Author ID: 109047; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Juliy M. Perelman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Functional Methods for the Study of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-code: 5043-7214; Author ID: 109047; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru (SPIN-код: 5732-4063; Author ID: 189495; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)

Anna G. Prikhodko, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Functional Methods for the Study of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru (SPIN-code: 5732-4063; Author ID: 189495; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)

Стручков Петр Владимирович — д. м. н. профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; заместитель заведующего отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru (SPIN-код: 6093-0782; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8203-5121>)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Academy of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies under Federal Medical and Biological Agency of Russia”; Deputy Head of the Department of Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Institution of Health Care “Clinical Hospital No.85”, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru (SPIN-code: 6093-0782; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8203-5121>)

Фурман Евгений Григорьевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (Scopus Author ID: 56652600500; Researcher ID: A-4562-2019; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Evgeny G. Furman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru (Scopus Author ID: 56652600500; Researcher ID: A-4562-2019; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1751-5532>)

Хохлов Владимир Петрович — д. м. н., заведующий отделением функциональной диагностики Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр»; профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (83952) 46-03-18; e-mail: khokhlov@idc.ru (SPIN-код: 3460-8465; Author ID: 635074)

Vladimir P. Khokhlov, Doctor of Medicine, Head of the Functional Diagnostics Department, Regional State Autonomous Healthcare Institution “Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center”; Professor, Cardiology and Functional Diagnostics Department, 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.: (83952) 46-03-18; e-mail: khokhlov@idc.ru (SPIN-code: 3460-8465; Author ID: 635074)

Бодиплетизмография с эргономичностью в каждой детали – преимущество для врача и пациента

Bodystik™



Измерения

Программы: Спирометрия, Поток/объем, TGV, Сопротивление, MVV

Процедуры: Индивидуальный, До/после лекарств, Бронхопровокация

Опции: Диффузия CO, MIP/MEP, Эластичность легких, Rocc/Rint

Интерпретация

Диагностика: Полуавтоматическая/автоматическая проверка по ATS/ERS 2005. Запатентованный график интерпретации

Контроль качества: Приемлемость и повторяемость по ATS/ERS 2005

Должные значения: GLI 2012, ECCS 1993, NHANES III, Zapletal и др.

Представление: Должные, LLN, ULN, % от должных, Z-индекс

Geratherm®
Respiratory



Компания «ЛассаМед»
Москва, ул.Одеская, д.2А
+7 (495) 946-94-42, sales@lassamed.ru



Удобный вход в кабину

Поворотное кресло пациента и низкий дверной порог позволяют легко входить в кабину, даже пациентам с ограниченными возможностями.



Электромагнитный замок двери

Дверь можно в любой момент открыть нажатием кнопки, как изнутри (пациентом), так и снаружи. Светодиодный индикатор показывает, до конца ли закрыта дверь.

Эффективный контроль качества

Повторяемость и правильность выполнения маневров могут быть быстро оценены по критериям ATS/ERS и кривым на графике.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Переносимость ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом: оценка первоначальной дозы

А.В.Горяинова¹ ✉, С.Ю.Семькин², Л.З.Казарова², Н.Ю.Каширская^{3,4}

¹ Клинический госпиталь «MD Group Мичуринский»: 119607, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, 31

² Российская детская клиническая больница — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 117, корп. 1

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Резюме

Несмотря на активное обсуждение в разных странах мира вопроса о возможном снижении объема базисной терапии у пациентов с муковисцидозом (МВ) на фоне применения таргетных препаратов, в частности муколитических, многие пациенты продолжают муколитическую ингаляционную терапию, включая маннитол. **Целью** исследования являлась ретроспективная оценка переносимости препарата — ингаляционного маннитола (Бронхитол Фармаксис, GEN Ilac, Турция) — у детей с МВ. **Материалы и методы.** Стационарное лечение в педиатрическом отделении Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2021–2023 гг. получали дети с МВ ($n = 142$; из них 62 — мужского пола; возраст — 6–17 лет). Проводилась тестовая оценка переносимости первоначальной дозы ингаляционного маннитола (препарат Бронхитол) — *Bronchitol Inhaled Dose Assessment* (BIDA). **Результаты.** В подавляющем большинстве случаев продемонстрированы хорошая переносимость и выраженный муколитический эффект при использовании исследуемого препарата, а также единичные случаи (6,3 %) непереносимости в виде развития острого бронхообструктивного синдрома. **Заключение.** По результатам оценки эффекта первоначальной дозы ингаляционного маннитола на достаточно большой когорте детей разного возраста наглядно проиллюстрирован высокий профиль безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства.

Ключевые слова: муковисцидоз, ингаляционный маннитол, дети, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, сатурация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при информационной поддержке компании GEN Ilac.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От родителей и законных представителей (опекунов) пациентов, входящих в исследование, получено письменное информированное согласие.

© Горяинова А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Горяинова А.В., Семькин С.Ю., Казарова Л.З., Каширская Н.Ю. Переносимость ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом: оценка первоначальной дозы. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 332–339. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-332-339

Tolerability of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis: initiation dose assessment

Anastasia V. Goryainova¹ ✉, Sergey Y. Semykin², Larisa Z. Kazarova², Nataliya Yu. Kashirskaya^{3,4}

¹ “MD Group Michurinskiy” Clinical Hospital: Michurinskiy pr. 31, Moscow, 119607, Russia

² Russian Children’s Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov

³ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

Despite active discussion in different countries of the world about possible reduction of the amount of basic therapy of cystic fibrosis due to the use of CFTR-modulators, in particular mucolytics, many patients continue mucolytic inhalation therapy, including mannitol. **The aim.** A retrospective evaluation of the tolerability of the inhaled mannitol (Bronchitol Pharmaxis, GEN Ilac, Turkey) in children with cystic fibrosis (cwCF). **Methods.** 142 cwCF aged from 6 to 17 years (62 boys) who underwent inpatient treatment at the Separate Structural Unit Russian Children’s Clinical Hospital of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2021 to 2023 were administered the initial dose assessment BIDA test. **Results.** Most cases

demonstrated good tolerability and pronounced mucolytic effect when using the study drug. Isolated cases of intolerance (6.3%) in the form of acute bronchobstructive syndrome were observed. **Conclusion.** The presented evaluation of the effect of an initial dose of inhaled mannitol in a sufficiently large cohort of cwCF of different ages clearly illustrates the high safety and efficacy profile of the study drug.

Key words: cystic fibrosis, inhaled mannitol, children, forced expiratory volume in the first second, saturation.

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

Funding. The article was prepared with the information support of the company *GEN Ilac*.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki World Medical Association Declaration. Written informed consent was obtained from parents and legal representatives (guardians) of the patients included in the study.

© Goryainova A.V. et al., 2025

For citation: Goryainova A.V., Semykin S.Yu., Kazarova L.Z., Kashirskaya N.Yu. Tolerability of inhaled mannitol in children with cystic fibrosis: initiation dose assessment. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 332–339 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-332-339

Муковисцидоз (МВ) — одно из самых частых в популяции моногенных заболеваний, но и одна из самых курабельных орфанных нозологий. В настоящий момент для данной болезни успешно внедрены инновационные методы лечения, включая таргетные препараты — т. н. CFTR-модуляторы [1], новые формы и группы противомикробных препаратов, ингаляционных лекарственных средств.

Несмотря на активное обсуждение в разных странах мира вопроса о возможном снижении объема базисной терапии МВ на фоне применения таргетных препаратов, в частности муколитических [2, 3], многие пациенты продолжают принимать в качестве муколитической ингаляционной терапии дорназу альфа, гипертонические солевые растворы и ингаляционный маннитол (ИМ) [4–6]. ИМ — это быстродействующий муколитический препарат и регидратант дыхательных путей, который способствует удалению мокроты из дыхательных путей и повышению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при МВ [7, 8]. Механизм действия маннитола связан прежде всего с увеличением продукции мокроты и улучшением мукоцилиарного клиренса (является не только муколитическим препаратом, но и регидратантом), а у гипертонического раствора — с созданием осмотического градиента на поверхности эпителия [9, 10]. По данным различных исследований, у детей с МВ ИМ вызывал существенное улучшение функции легких и увеличение массы мокроты, независимо от совместного использования дорназы альфа, возраста или тяжести заболевания [9, 10]. ИМ хорошо переносился и ассоциировался со снижением частоты нежелательных явлений при легочном обострении [9].

Целью исследования являлась оценка переносимости препарата Бронхитол Фармаксис (ИМ) (компания *GEN Ilac*, Турция) у детей с МВ, а также изучение сохранения корреляционной связи между показателями нутритивного статуса пациентов (индекс массы тела — ИМТ) и функцией легких (ОФВ₁) на фоне современной терапии.

Материалы и методы

У детей ($n = 142$; из них 62 — мужского пола; возраст — 6–17 лет; средний возраст — 13 ± 3 года) с диагнозом МВ (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — E84.8), наблюдавшихся в 2021–2023 гг. в педиатрическом отделении Обособ-

ленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проанализированы результаты тестового исследования переносимости первоначальной дозы ИМ (препарат Бронхитол Фармаксис) — *Bronchitol Inhaled Dose Assessment (BIDA)*. Гендерное распределение, средние данные по возрасту, антропометрическим показателям, нутритивному статусу у исследуемых пациентов, представлены в табл. 1.

В процессе анализа были использованы параметрические статистические методы, такие как t-критерий Стьюдента для сравнения групп и коэффициент корреляции Пирсона — для оценки взаимосвязи между показателями (ИМТ и ОФВ₁). При установлении статистической значимости придерживались поро-

Таблица 1
Характеристика обследованных детей с муковисцидозом ($n = 142$); $M \pm SD$

Table 1
Characteristics of examined children with cystic fibrosis ($n = 142$); $M \pm SD$

Параметр	Значение
Пол детей, л:	
• мальчики	63
• девочки	79
Средний возраст, годы ($M \pm SD$)	13 ± 3
Антропометрические данные:	
• рост, см	$152,99 \pm 16,96$
• масса тела, кг	$40,93 \pm 13,44$
• ИМТ, кг / м ²	$16,97 \pm 2,81$
Средние значения:	
• ОФВ ₁ , % _{доп.}	85 ± 20
• SpO ₂ (при дыхании атмосферным воздухом), %	97 ± 2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

вого уровня 0,05. Вся обработка данных осуществлялась с помощью программы *Excel*. При предположении нормального распределения применялись среднее и стандартное отклонения для описания данных.

В подавляющем большинстве случаев микробиологический пейзаж дыхательных путей пациентов был представлен монокультурой *Staphylococcus aureus*. Также в исследовании принимали участие дети с идентифицированными неферментирующими грамотрицательными бактериями, такими как формирующие плоские колонии штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии семейства *Burkholderia cepacia complex* (рис. 1). В основном отмечались монокультуральные высевы, микробные ассоциации встречались с этиологически незначимой сапрофитной флорой.

Критерии допуска к проведению ВІДА-теста:

- возраст старше 6 лет.

Критерии исключения:

- наличие признаков хронической дыхательной недостаточности II степени (насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) < 89 % при дыхании атмосферным воздухом);
- крайне тяжелые нарушения вентиляционной функции легких, оцениваемые по параметру $OФВ_1$ (< 35 %_{долж.}; невозможность сделать адекватный дыхательный маневр при исследовании).

Оценка первоначальной дозы ИМ (ВІДА-тест) проводится в следующих случаях:

- для выявления пациентов с возможной гиперреактивностью бронхов при вдыхании препарата;
- при обучении пациентов правильной технике вдыхания;

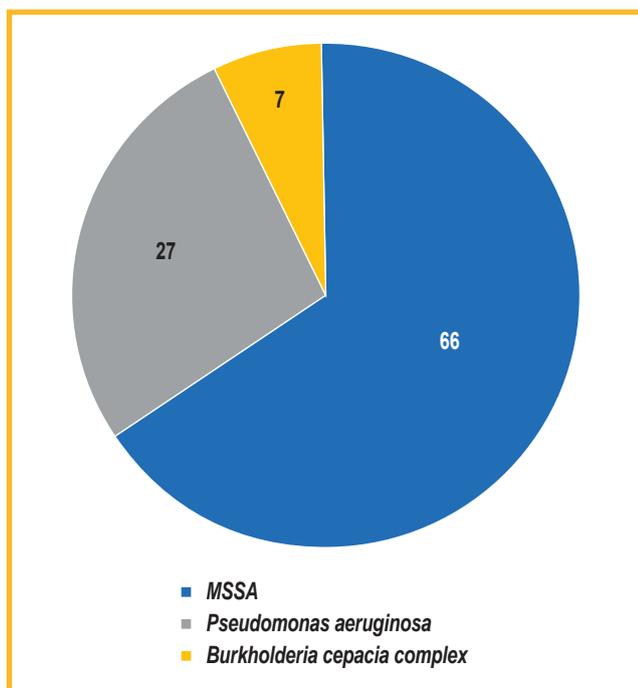


Рис. 1. Структура микробиологического пейзажа респираторного тракта у обследуемых пациентов; %

Примечание: *MSSA* (*Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*.

Figure 1. Structure of the microbiological landscape of the respiratory tract in the studied patients; %

- для обеспечения поощрения и планирования управления продуктивным кашлем;
- при учете индивидуальных особенностей пациентов и оценке вопросов, связанных с комплаенсом. ВІДА-тест проводится под наблюдением врача, обученного соответствующим образом, при оснащении монитором для измерения SpO_2 , спирометром, препаратами для устранения острого бронхообструктивного синдрома и возможности кислородотерапии.

Проанализированные в настоящей статье ВІДА-тесты проводились при помощи следующего медицинского оборудования:

- пальчикового пульсоксиметра *Nonin Onyx 9500*;
- портативного спирометра *MIR Spirolab New* (Италия) (многофункциональный смарт-спирометр с функцией пульсоксиметрии (SpO_2)).

ВІДА-тест проводился с измерением базового значения $OФВ_1$ и SpO_2 , затем проводилась премедикация пациента бронходилататором за 5–15 мин до исследования (перед тестами в педиатрическом отделении использовались бронхолитический препарат короткого действия – Сальбутамол 100–200 мкг, и бронхолитический препарат длительного действия Фенотерол / ипратропия бромид 0,5 мл / кг или 2 капли на 1 кг массы тела). Все измерения параметров $OФВ_1$ и SpO_2 выполнялись в течение 60 с после ингаляции 1 дозы препарата.

Методика проведения ВІДА-теста состоит в следующем:

- **шаг 1:** базовые значения $OФВ_1$ и SpO_2 у пациента измеряются перед введением 1-й дозы, затем проводится ингаляция бронходилататора (5–15 мин до ингаляции);
- **шаг 2:** после ингаляции 40 мг препарата (1 капсула по 40 мг) измеряется SpO_2 ;
- **шаг 3:** после ингаляции 80 мг (2 капсулы по 40 мг) оценивается SpO_2 ;
- **шаг 4:** после ингаляции 120 мг лекарственного средства (3 капсулы по 40 мг), оценивается $OФВ_1$ и мониторируется SpO_2 ;
- **шаг 5:** после ингаляции 160 мг (4 капсулы по 40 мг) производится оценка пост- $OФВ_1$ и мониторинг SpO_2 ;
- **шаг 6:** через 15 мин после начальной дозы у пациента измеряется $OФВ_1$.

Обучение пациента правильной технике ингаляции происходит во время ВІДА-теста, при этом наиболее распространенной побочной реакцией является кашель. Влажный продуктивный кашель свидетельствует об ожидаемом муколитическом эффекте исследуемого лекарственного средства. Клинически наиболее важным нежелательным явлением во время ВІДА-теста является развитие бронхообструктивного синдрома.

Пациенту нельзя предписывать режим терапевтической дозы при гиперреактивной реакции к воздействию маннитола в следующих случаях:

- если отмечается снижение $SpO_2 \geq 10\%$ _{исх.} в любой из точек оценки;
- $OФВ_1$ снижается на $\geq 20\%$ _{исх.} при совокупной дозе препарата 240 мг;

- $ОФВ_1$ снижается на 20–50 %_{исх.} в конце ВІДА-теста и не возвращается к значению < 20 % в течение 15 мин;
- $ОФВ_1$ снижается на ≥ 50 %_{исх.} в конце оценки.

Если есть подозрение, что при терапии индуцирована гиперреактивная реакция, ингаляции маннитолом следует прекратить.

Результаты

Наиболее частой реакцией при проведении ВІДА-теста являлось развитие продуктивного кашля с отхождением обильной мокроты после вдыхания капсул. Значимый бронхообструктивный синдром с развитием стойкого сухого кашля, экспираторной одышки, «свистящих» дискантовых и басовых хрипов на выдохе наблюдался в единичных случаях, при этом исследование прекращалось.

Средние показатели $ОФВ_1$ и SpO_2 при проведении ВІДА-теста свидетельствуют о положительных результатах переносимости первоначальной дозы ИМ в подавляющем большинстве случаев (табл. 2).

Иллюстрация результатов исследования – средние показатели SpO_2 и $ОФВ_1$ в динамике на фоне вдыхания 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола представлены на рис. 2, 3.

Резкое снижение $ОФВ_1$ после ИМ наблюдалось у 9 (6,3 %) пациентов. В качестве критического показателя $ОФВ_1$ было принято значение < 35 %_{доп.} для всех случаев. В 3 (2 %) случаях из 9 потребовалось проведение экстренной бронхолитической терапии глюкокортикостероидами – введение дексаметазона 4–8 мг внутривенно либо внутримышечно. Критического снижения показателя SpO_2 не выявлено.

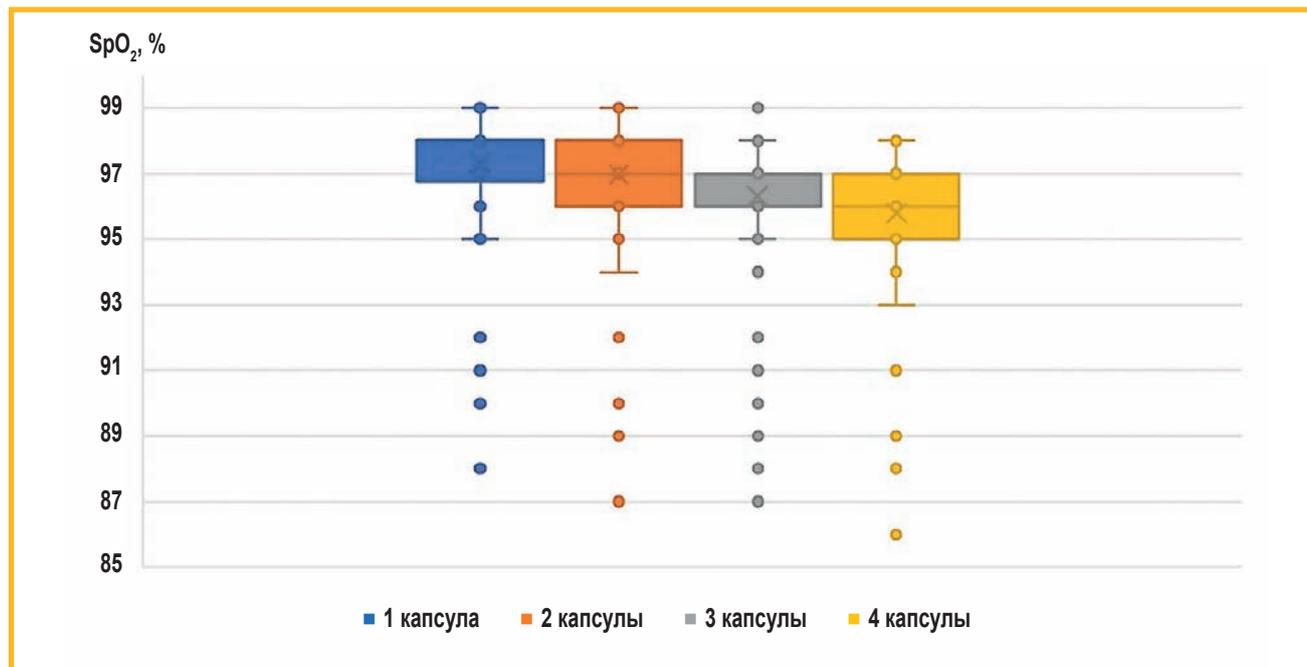


Рис. 2. Средние показатели насыщения гемоглобина крови кислородом (%) в исследуемой выборке после ингаляций 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола

Примечание: SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом.

Figure 2. Average values of blood hemoglobin oxygen saturation (%) in the study sample after inhalation of 1, 2, 3 and 4 capsules of mannitol

Таблица 2
Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и насыщения гемоглобина кислородом при проведении теста оценки первоначальной дозы ($M \pm SD$)

Table 2
Mean values of forced expiratory volume in 1 second and hemoglobin oxygen saturation during the initial dose assessment test ($M \pm SD$)

Параметр	Значение
SpO_2, %:	
• 1 капсула	97 ± 2
• 2 капсулы	97 ± 2
• 3 капсулы	96 ± 2
• 4 капсулы	96 ± 2
$ОФВ_1$, %_{доп.}:	
• 1 капсула	85 ± 20
• 2 капсулы	85 ± 20
• 3 капсулы	84 ± 19
• 4 капсулы	83 ± 20

Примечание: SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

В качестве вторичной цели исследования изучалась зависимость между ИМТ и $ОФВ_1$ у детей, у которых проводился ВІДА-тест.

Эти характеристики на протяжении длительного времени рассматриваются как одни из основных прогностических показателей для больных МВ [8,

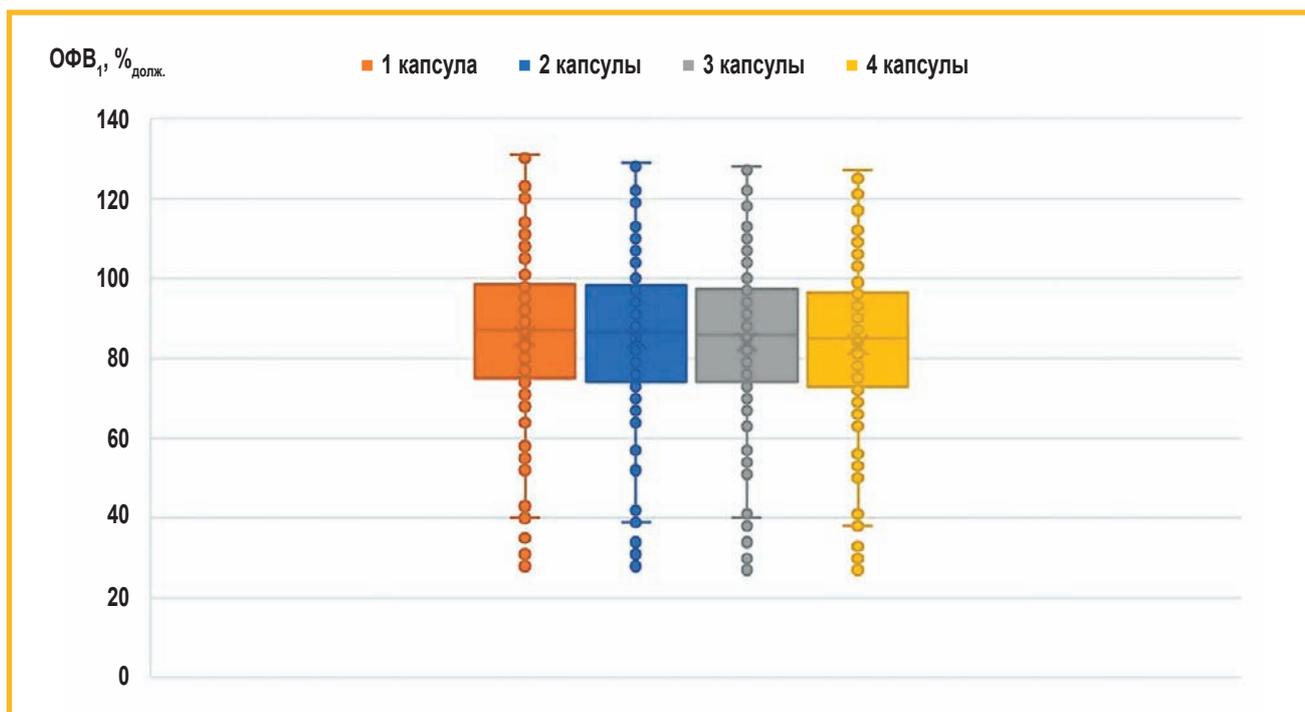


Рис. 3. Средние показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{допж.}) в исследуемой выборке детей после ингаляций 1, 2, 3 и 4 капсул маннитола

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

Figure 3. Mean values of forced expiratory volume in 1 second (%_{exp.}) in the study sample of children after inhalation of 1, 2, 3 and 4 capsules of mannitol

11–13]. Коэффициент корреляции Пирсона между ИМТ и ОФВ₁ составил 0,325. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о наличии слабой, но статистически значимой положительной связи между ИМТ и ОФВ₁ у пациентов. Подтверждены данные отечественных и зарубежных исследований о сохранении взаимосвязи нутритивного статуса и вентиляционной функции легких. Подчеркивается также, что показатели ОФВ₁ и ИМТ могут продолжать использоваться для контроля за оптимальным состоянием здоровья больных МВ [14].

Обсуждение

МВ – это мультисистемное заболевание, при котором требуется длительное, сложное и дорогостоящее лечение. Для поддержания здоровья у пациентов с МВ ежедневно используются многочисленные методы лечения, включая кинезитерапию, направленную на очистку дыхательных путей, физические упражнения, ингаляционные препараты, базисные пероральные препараты (антибактериальные препараты, панкреатические заместительные ферменты), коррекция осложнений. Кроме того, новые методы таргетного лечения – CFTR-модуляторы, направленные на устранение молекулярного дефекта, сегодня становятся стандартной или базовой терапией МВ во многих странах, включая Россию [1, 8, 15].

Учитывая высокую нагрузку от ежедневной терапии, важная роль отводится факторам, определяющим и снижающим бремя лечения при МВ [16]. Так, G.S.Sawicki et al. (2009) выявлено, что не возраст или

тяжесть заболевания, а именно лечебная деятельность, в частности, количество ингаляций и время, затрачиваемое на очистку дыхательных путей, неразрывно связаны с более высоким бременем лечения [17]. Данные исследований, проведенных после внедрения таргетной терапии, свидетельствуют о том, что при использовании высокоэффективных CFTR-модуляторов снизилось бремя лечения людей с МВ благодаря уменьшению потребности во внутривенных антибактериальных препаратах, кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких [15].

Однако необходимость в мукоактивных средствах в линейке препаратов базисной симптоматической терапии МВ остается в настоящее время без изменений, что подчеркивается в постоянно обновляемых международных рекомендациях по организации помощи пациентам с данным заболеванием [18, 19].

Препарат Бронхитол Фармаксис (ИМ) (*GEN Пас*, Турция) занимает важное место в медикаментозной терапии наряду с генно-инженерным муколитическим препаратом дорназа альфа [20]. В комплексную терапию бронхиальной обструкции при МВ наряду с дорназой альфа и ИМ включено применение гипертонического раствора натрия хлорида в концентрации 3–7 % [21]. Однако гипертонический солевой раствор вводится длительно через небулайзер, что увеличивает общую нагрузку на лечение и может существенно повлиять на повседневную жизнь пациентов. Маннитол вводится с помощью портативного сухого порошкового ингалятора с функцией вдоха, который относительно быстро используется и не требует регулярной очистки, что снижает нагрузку терапии

на повседневную деятельность пациентов, улучшая комплаентность [22]. Также готовый дозированный гипертонический раствор 7%-го натрия хлорида с гиалуронатом натрия в России зарегистрирован в виде медицинского изделия, а не лекарственного средства, в отличие от дорназы альфа и ИМ.

ИМ применяется у детей с МВ в возрасте старше 6 лет и взрослых в дополнение к терапии дорназой альфа, а также у пациентов, не переносящих или не реагирующих на дорназу альфа.

ИМ назначается по 400 мг (10 капсул по 40 мг) 2 раза в день согласно инструкции в комплексе с предварительной ингаляцией бронхолитического препарата короткого действия. Препарат вдыхается в виде сухого порошка в форме 3-микронных сфер для оптимальной ингаляции, через удобный одноразовый ингалятор. Ингалятор выдается на 7 дней, затем заменяется на новый.

Перед началом приема ИМ обязательным является проведение оценки первоначальной дозы — VIDA-тест. В клинической практике VIDA-тест используется в качестве скринингового инструмента или меры безопасности для выявления пациентов, которые могут быть подвержены риску развития клинически значимого бронхоспазма, а также для обучения пациентов правильной технике ингаляции и контролю над возникающим кашлем, который является частью терапевтического эффекта маннитола [23].

Выявленная с помощью VIDA-теста непереносимость ИМ (6,3 % случаев) сопоставима с результатами, полученными В.Шадриной и соавт. (2024) и О.И.Симоновой и соавт. (2022) (9,9 % и 7,1 % случаев соответственно) [24, 25]. Однако в указанные исследования были включены значительно меньшие когорты детей с МВ по сравнению с числом участников, данные которых проанализированы в представленной работе (81 [24], 42 [25] и 142 пациента соответственно). По результатам международного рандомизированного перекрестного плацебо-контролируемого исследования тест без признаков гиперреактивности бронхов на ИМ прошли 86,7 % детей с МВ ($n = 92$; возраст — 6–17 лет) [9]. Помимо бронхоспазма, в работе О.И.Симоновой и соавт. упомянуты такие нежелательные явления, как рвота, а также 1 случай кровохарканья [23]. В представленной работе таких явлений не отмечено.

Заключение

Представлена оценка эффекта первоначальной дозы ИМ на достаточно большой когорте детей разного возраста при различных тяжести течения заболевания и микробиологическом пейзаже респираторного тракта. Наглядно проиллюстрирован высокий профиль безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства.

Единичные случаи непереносимости в виде развития острого бронхообструктивного синдрома свидетельствуют о типичной гиперреактивности бронхиального дерева, характерного для пациентов с МВ, что коррелирует с данными различных мультицентровых мировых исследований по ИМ.

Маннитол определяется как эффективное мукоактивное средство в сочетании с другими методами лечения МВ. Следует учесть также, что маннитол вводится с помощью простого в использовании, сухого порошкового ингалятора, не требующего дополнительных манипуляций по стерилизации, при этом снижается нагрузка терапией и повышается комплаентность пациентов.

Литература

1. Taylor-Cousar J.L., Robinson P.D., Shteinberg M., Downey D.G. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1171–1184. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01609-4.
2. Hisert K.B., Birket S.E., Clancy J.P. et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir. Med*. 2023; 11 (10): 916–931. DOI: 10.1016/s2213-2600(23)00324-7.
3. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (4): 730737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
4. Sawicki L.T., Altenburg G.S. et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on annual rate of lung function decline in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2023; 22 (3): 402–406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.009.
5. Mok L.C., Garcia-Uceda A., Cooper M.N. et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1147348. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147348.
6. De Vuyst R.C., Bennard E., Kam C.W. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2023; 58 (5): 1592–1594. DOI: 10.1002/ppul.26334.
7. Daviskas E., Rubín B.K. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (1): 65–75. DOI: 10.1586/ers.12.72.
8. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021.
9. De Boeck K., Haarma E., Hull J. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: a randomised efficacy and safety trial. *J. Cyst. Fibros*. 2017; 16 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.02.003.
10. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioğlu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
11. Kerem E., Viviani L., Zoli A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
12. Shoff S.M., Tluczek A., Laxova A. et al. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. *J. Cyst. Fibros*. 2013; 12 (6): 746–753. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.006.
13. Stephenson A.L., Mannik L.A., Walsh S. et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013; 97 (4): 872–877. DOI: 10.3945/ajcn.112.051409.
14. Wilschanski M., Munc A., Carrion E. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr*. 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
15. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
16. Altabee R., Mwamba M.J., Turner D. et al. Measurement of treatment burden in cystic fibrosis: a systematic review. *J. Cyst. Fibros*. 2024; S1569–1993(24)01812-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.11.005.
17. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J. Cyst. Fibros*. 2009; 8 (2): 91–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.09.007.
18. Southern K.W., Addy C., Bell S.C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J. Cyst. Fibros*. 2024; 23 (1): 12–28. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.

19. Burgel P.R., Southern K.W., Addy C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (2): 187–202. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.01.005.
20. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
21. Tiddens H.A.W.M., Chen Y., Andrinopoulou E.R. et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 669–678. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4.
22. Flume P.A., Amelina E., Daines, C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
23. Flume P.A., Aitken M.L., Bilton D. et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 39–48. DOI: 10.1183/20734735.021414.
24. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю. и др. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521.
25. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Высоколова О.В. и др. Ингаляции маннитола для детей с муковисцидозом: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63.

Поступила: 13.03.25
Принята к печати: 14.04.25

References

1. Taylor-Cousar J.L., Robinson P.D., Shteinberg M., Downey D.G. CFTR modulator therapy: transforming the landscape of clinical care in cystic fibrosis. *Lancet*. 2023; 402 (10408): 1171–1184. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01609-4.
2. Hisert K.B., Birket S.E., Clancy J.P. et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (10): 916–931. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00324-7.
3. Bower J.K., Volkova N., Ahluwalia N. et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 730737. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.03.002.
4. Sawicki L.T., Altenburg G.S. et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on annual rate of lung function decline in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (3): 402–406. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.12.009.
5. Mok L.C., Garcia-Uceda A., Cooper M.N. et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1147348. DOI: 10.3389/fphar.2023.1147348.
6. De Vuyst R.C., Bennard E., Kam C.W. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (5): 1592–1594. DOI: 10.1002/ppul.26334.
7. Daviskas E., Rubin B.K. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (1): 65–75. DOI: 10.1586/ers.12.72.
8. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Mukoviscidosis (cystic fibrosis)]. 2nd Edn. Moscow: Medpractika-M; 2021 (in Russian).
9. De Boeck K., Naarma E., Hull J. et al. Inhaled dry powder mannitol in children with cystic fibrosis: a randomised efficacy and safety trial. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.02.003.
10. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
11. Kerem E., Viviani L., Zoli A. et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00166412.
12. Shoff S.M., Tluczek A., Laxova A. et al. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 746–753. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.006.
13. Stephenson A.L., Mannik L.A., Walsh S. et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 (4): 872–877. DOI: 10.3945/ajcn.112.051409.
14. Wilschanski M., Munc A., Carrion E. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
15. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1158207. DOI: 10.3389/fphar.2023.1158207.
16. Altabee R., Mwamba M.J., Turner D. et al. Measurement of treatment burden in cystic fibrosis: a systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2024; S1569–1993(24)01812-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.11.005.
17. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (2): 91–96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.09.007.
18. Southern K.W., Addy C., Bell S.C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 12–28. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.12.002.
19. Burgel P.R., Southern K.W., Addy C. et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (2): 187–202. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.01.005.
20. Ademhan Tural D., Yalçın E., Emiralioglu N. et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (1): 142–151. DOI: 10.1002/ppul.25740.
21. Tiddens H.A.W.M., Chen Y., Andrinopoulou E.R. et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 669–678. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00546-4.
22. Flume P.A., Amelina E., Daines, C.L. et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: an international, randomized controlled study. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (6): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.02.011.
23. Flume P.A., Aitken M.L., Bilton D. et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff.)*. 2015; 11 (1): 39–48. DOI: 10.1183/20734735.021414.
24. Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu. et al. [Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521 (in Russian).
25. Simonova O.I., Gorinova Y.V., Vysokolova O.V. et al. [Mannitol therapy for children with cystic fibrosis: efficacy and safety]. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16 (18): 56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-56-63 (in Russian).

Received: March 13, 2025
Accepted for publication: April 14, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Горяинова Анастасия Васильевна — к. м. н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, заместитель главного врача по работе с пациентами Клинического госпиталя «MD Group Michurinskii»; тел.: (495) 292-49-64; e-mail: dr.goryainova@gmail.com (SPIN-код: 3636-9027; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8302-120>)

Anastasia V. Goryainova, Candidate of Medicine, Pediatrician, Gastroenterologist, Deputy Chief Physician for Patient Care, “MD Group Michurinskii”

Clinical Hospital; tel.: (495) 292-49-64; e-mail: dr.goryainova@gmail.com (SPIN-code: 3636-9027; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8302-120>)

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский

медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: dr.semykin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>)

Sergey Yu. Semkin, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: dr.semykin@mail.ru dr.semykin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>)

Казарова Лариса Замировна – врач-стажер, ординатор педиатрического отделения Российской детской клинической больницы – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: larisa123632@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8697-9196>)

Larisa Z. Kazarova, Intern Physician, Resident Physician, Pediatric Department, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: larisa123632@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8697-9196>)

Каширская Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-код: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-code: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Участие авторов

Горяйнова А.В. – идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Семькин С.Ю. – идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Казарова Л.З. – существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Каширская Н.Ю. – идея статьи, существенный вклад в анализ данных или интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, коррекция текста, одобрение финальной версии рукописи

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

Authors Contribution

Goryainova A.V. – idea of the article, significant contribution to the conception and design of the study, formalization of the task, contribution to the data collection, data analysis, or interpretation of the results, substantial contribution to the article writing, revision, approval of the final version of the manuscript

Semykin S.Y. – idea of the article, significant contribution to the conception and design of the study, formalization of the task, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kazarova L.Z. – substantial contribution to the data collection, data analysis, or interpretation of the results, revisions, approval of the final version of the manuscript

Kashirskaya N.Yu. – idea of the article, substantial contribution to data analysis or interpretation of the results, substantial contribution to the article writing, substantial (important) revisions to the manuscript to increase the scientific value of the article, correction of the text, approval of the final version of the manuscript

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

Сравнение результатов спирометрии у взрослых пациентов с муковисцидозом при использовании различных референсных значений

А.В. Черняк^{1,2} ✉, М.Х. Мустафина^{1,3}, С.А. Красовский¹, Ж.К. Науменко¹, С.Ю. Нистор¹, С.Д. Горбунков¹, Ф.Ю. Копылов³

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, 1
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Для интерпретации результатов спирометрии необходимы референсные (должные) значения. В России широко используется система должных уравнений Европейского сообщества угля и стали (*European Community for Coal and Steel – ECCS*, 1993). В немногих медицинских учреждениях внедрена система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) по стандартизации легочных функциональных тестов (*Global Lung function Initiative – GLI*, 2012). В 2022 г. ERS / Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society – ATS*) опубликованы рекомендации по интерпретации результатов спирометрии, согласно которым, наличие обструктивных нарушений необходимо оценивать по снижению показателя соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 5-го перцентиля нижней границы нормы (НГН), а тяжесть нарушения функции легких – с использованием z-оценки. **Целью** исследования являлось сравнение результатов спирометрии у взрослых пациентов с муковисцидозом (МВ) в России с использованием должных значений ECCS и GLI. **Материалы и методы.** Для сравнения использовались результаты спирометрии у взрослых пациентов с МВ ($n = 161$: 70 мужчин, 91 женщина; средний возраст – $26,3 \pm 7,6$ года). Были рассчитаны должные значения, процент должных значений (%_{долж.}) и z-оценка. Для сравнения уравнений ECCS и GLI использовался t-тест. **Результаты.** Согласно критериям ERS / ATS, обструктивные нарушения были выявлены у 127 (79 %) пациентов с МВ. Должные значения GLI и НГН были выше для ФЖЕЛ и ОФВ₁, но ниже – для средней объемной скорости при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}) и максимальной объемной скорости воздушного потока в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅) у пациентов обоих полов (%_{долж.}) и z-оценкой для GLI были статистически значимо ниже для ФЖЕЛ и ОФВ₁ по сравнению с должными значениями (%_{долж.}) и z-оценкой для ECCS ($79,3$ %_{долж.} и $(-1,75)$ vs $83,6$ %_{долж.} и $(-1,31)$; $p < 0,001$; $58,7$ %_{долж.} и $(-3,30)$ vs $61,2$ %_{долж.} и $(-3,11)$; $p < 0,001$ соответственно). Снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁ с использованием уравнений GLI и ECCS выявлено у 78 (48,4 %) и 130 (80,7 %) пациентов vs 62 (38,5 %) и 124 (77,0 %) пациентов соответственно. Кроме того, увеличилось число пациентов с тяжелыми нарушениями как ФЖЕЛ для GLI vs ECCS (легкая степень – 15 % vs 11 %; средняя – 22 % vs 20 %; тяжелая – 12 % vs 7 % соответственно), так и ОФВ₁ (легкая степень – 15 % vs 14 %; средняя – 23 % vs 21 %; тяжелая – 43 % vs 42 % соответственно). **Заключение.** У взрослых пациентов с МВ при использовании системы GLI увеличивается число случаев выявления как нарушения функции системы дыхания, так и более выраженных изменений спирометрических параметров ФЖЕЛ и ОФВ₁. Частота выявления снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁ статистически значимо увеличивается при использовании GLI. Для диагностики обструктивных нарушений достаточно проведения форсированной спирометрии и выявления снижения ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

Ключевые слова: функция легких, должные величины, спирометрия, муковисцидоз.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России и при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-15-00549 по теме «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха и методов искусственного интеллекта»).

Этическая экспертиза. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и зарегистрировано на сайте *ClinicalTrials.gov* (NCT05727852). Одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол от 26.01.23 № 02-23).

Благодарности. Статья публикуется при финансовой поддержке компании «Формед».

© Черняк А.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Черняк А.В., Мустафина М.Х., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Нистор С.Ю., Горбунков С.Д., Копылов Ф.Ю. Сравнение результатов спирометрии у взрослых пациентов с муковисцидозом при использовании различных референсных значений. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 340–349. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-340-349

Comparison of spirometry results in adult patients with cystic fibrosis using different reference values

Alexander V. Cherniak^{1,2} ✉, Malika Kh. Mustafina^{1,3}, Stanislav A. Krasovskiy¹, Zhanna K. Naumenko¹, Svetlana Yu. Nistor¹, Stanislav D. Gorbunkov¹, Ph. Yu. Kopylov³

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

² Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department: ul. Akademika Millionschikova 1, Moscow, 115487, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Reference values are needed to interpret spirometry results. The ECCS 1993 reference equations are widely used in Russia. A small proportion of medical facilities have implemented the GLI (2012) reference equations. In 2022, ERS/ATS published recommendations for interpreting spirometry results, which recommend assessing the presence of obstructive disorders by a decrease in FEV_1/FVC below the 5th percentile (LLN) and the severity of lung function impairment using a z-score. **The aim.** To compare spirometry results in adult patients with cystic fibrosis (CF) in Russia using ECCS and GLI reference values. **Methods.** Spirometry in 161 CF adults (70 male/91 female, mean age – 26.3 ± 7.6 years) was used for the comparison. The predicted values, % of predicted values ($\%_{pred}$) and z-score were calculated. The t-tests were used to compare the ECCS and GLI equations. **Results.** Obstructive disorders were detected in 127 (79%) CF patients according to ERS/ATS criteria. Predicted GLI and LLN values were higher for FVC and FEV_1 , but lower for FEF_{25-75} and FEF_{75} in both genders. The $\%_{pred}$ and z-score for GLI were significantly lower for FVC and FEV_1 compared with the $\%_{pred}$ and z-score for ECCS: $79.3\%_{pred}$ and -1.75 vs $83.6\%_{pred}$ and -1.31 ($p < 0.001$), and $58.7\%_{pred}$ and -3.30 vs $61.2\%_{pred}$ and -3.11 ($p < 0.001$), respectively. A decrease in FVC and FEV_1 was detected using the GLI and ECCS equations in 78 (48.4%) and 130 (80.7%) patients and vs 62 (38.5%) and 124 (77.0%) patients, respectively. In addition, the number of patients with severe impairments in both FVC increased when assessed by GLI versus ECCS (mild: 15% vs 11%, moderate: 22% vs 20%, severe: 12% vs 7%, respectively) and FEV_1 (mild: 15% vs 14%, moderate: 23% vs 21%, severe: 43% vs 42%, respectively). **Conclusion.** In adult patients with cystic fibrosis, the use of GLI equations is associated with increased detection of both lung function impairment and more severe changes in the spirometric parameters FVC and FEV_1 . The frequency of lowered FVC and FEV_1 statistically significantly increases with the use of GLI. Forced spirometry and detection of a decrease in FEV_1/FVC are sufficient to diagnose obstructive disorders.

Key words: lung function, reference value, spirometry, cystic fibrosis.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the initiative research project “Development of methods for non-invasive diagnostics of chronic lung diseases using proton mass spectrometry of exhaled air” of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation and with the support of the Russian Science Foundation (project No.24-15-00549 “Development of methods for non-invasive diagnostics of chronic lung diseases using proton mass spectrometry of exhaled air and artificial intelligence methods”).

Ethical review. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and registered on the *ClinicalTrials.gov* website (NCT05727852). The study was approved by the Local Ethics Committee of the 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) (Protocol No.02-23 of January 26, 2023).

Acknowledgments. The article is published with the financial support of the company “Formed”.

© Cherniak A.V. et al., 2025

For citation: Cherniak A.V., Mustafina M.Kh., Krasovskiy S.A., Naumenko Zh.K., Nistor S.Yu., Gorbunkov S.D., Kopylov Ph.Yu. Comparison of spirometry results in adult patients with cystic fibrosis using different reference values. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 340–349 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-340-349

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний с выраженными клиническими проявлениями в респираторной системе, существенно влияющими на прогноз и качество жизни пациентов [1]. Регулярная оценка нарушений и динамики вентиляционных нарушений с помощью спирометрии является «краеугольным камнем» мониторинга и управления течением болезни.

Форсированная спирометрия является методом функциональной диагностики, который при правильном ее проведении в соответствии с критериями качества измерения дает объективную информацию о форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), проходимости дыхательных путей. Кроме того, по значению объема форсированного выдоха

за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) при выявлении нарушений функции дыхания определяется степень вентиляционных нарушений [2]. Полученные данные позволяют установить факт наличия obstructивных нарушений и степень их выраженности, что играет важную роль у больных МВ. Кроме форсированной спирометрии, в клинической практике также проводится спокойная спирометрия, основным показателем которой является жизненная емкость легких (ЖЕЛ).

Точность интерпретации результатов спирометрических исследований может существенно зависеть от выбранных референсных (должных) значений, с которыми сравниваются полученные данные. Должные значения определяются с помощью уравнений регрессии на основании обследования здоровых людей в популяции. Помимо должного значения,

также вычисляется диапазон нормальных значений (показатели, полученные у 90 % здоровых лиц). Значения 5-го и 95-го перцентилей — это нижняя (НГН) и верхняя (ВГН) границы нормы, т. е. у 5 % здоровых людей значения могут быть меньше НГН, у 5 % — больше ВГН. Тем не менее считается, что результаты ниже НГН и выше ВГН являются отклонением от нормальных величин [2, 3], поэтому важно не только технически правильно провести спирометрическое исследование, но и корректно выбрать систему должных значений для интерпретации результатов. Кроме того, при расчете всех спирометрических индексов должна использоваться одна и та же система должных значений (т. е. ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ должны браться из той системы должных значений, что и значение отношения $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$)) [4]. При поиске с помощью базы данных Medline можно найти > 50 опубликованных систем должных значений. В России до последнего десятилетия активно применялась система должных значений Европейского сообщества угля и стали (*European Community for Coal and Steel* — ECCS, 1993) [5]. В последнее десятилетие все активнее используется система должных величин, разработанная экспертной группой Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) по стандартизации легочных функциональных тестов (*Global Lung function Initiative* — GLI, 2012) [6, 7]. При сравнении результатов ECCS и GLI у здоровых лиц показано, что они могут значительно различаться, при этом должные значения GLI более адекватны для выборки здоровых лиц [8, 9]. Для использования в России рекомендована система GLI [8].

До настоящего времени отсутствуют мультицентровые исследования, посвященные сравнению различных референсных стандартов спирометрии у пациентов с МВ в России, что может затруднять клиническую оценку функциональных нарушений и ведение пациентов данной категории.

Целью исследования являлось сравнение результатов спирометрии у взрослых пациентов с МВ в России с использованием должных значений ECCS и GLI.

Материалы и методы

В рамках поперечного обсервационного исследования проведен анализ результатов спирометрии у взрослых больных МВ ($n = 161$: 70 мужчин, 91 женщина; возраст — 18–62 года), наблюдаемых в федеральном центре по МВ Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России). Диагноз МВ подтвержден клинической картиной заболевания и генетическим исследованием и / или положительными результатами потового теста.

Критерии включения пациента в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- способность технически приемлемо выполнить форсированную и спокойную спирометрию в со-

ответствии с критериями качества исследования [2, 3].

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- недавно перенесенный пневмоторакс.

Спирометрическое исследование проводилось в 2 медицинских учреждениях — ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и Университетской клинической больнице № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработка методов неинвазивной диагностики хронических заболеваний легких с использованием протонной масс-спектрометрии выдыхаемого воздуха».

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, зарегистрировано на сайте *ClinicalTrials.gov* (NCT05727852) и было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол от 26.01.23 № 02-23).

Исследование проводилось не раньше, чем через 30 мин после сеансов физиотерапии и ингаляционной лекарственной терапии. Спирометрия осуществлялась с соблюдением стандартов качества исследования Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики и Российского научно-медицинского общества терапевтов [2] с помощью оборудования *Spirolab I* (MIR, Италия), *MasterScreen Body* (*Jaeger Erich Viasys Healthcare*, Германия).

Анализировались следующие параметры:

- при спокойной спирометрии — ЖЕЛ;
- при форсированной спирометрии — ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость на участке кривой поток—объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$), максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{75}$).

До проведения спирометрии измерялся рост (без обуви и верхней одежды). Для интерпретации результатов использовались должные значения ECCS и GLI. Результаты были представлены в процентах от должных значений (%_{долж.}) (отношение полученного значения к должному значению, результат умножен на 100 %) и z-оценке, где z-оценка — это число стандартных отклонений (SD) между измеренной величиной и должным значением).

Наличие патологических отклонений ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ определялось по значению z-оценки. Значения z-оценки от $-1,645$ до $+1,645$ соответствуют диапазону нормальных значений для всех показателей спирометрии. Выраженность функциональных на-

рушений по z-оценке классифицируется следующим образом:

- легкая – $(-2,500) \leq z\text{-оценка} < (-1,645)$;
- средняя – $(-4,000) \leq z\text{-оценка} < (-2,500)$;
- тяжелая – $z\text{-оценка} < (-4,000)$.

Критерием обструктивных нарушений вентиляции при использовании системы ECCS является снижение отношения $\text{ОФВ}_1 / \text{ЖЕЛ} < 5\text{-го процентиля}$ [7, 10], должные значения для $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ в этой системе должных значений не рассчитывались [5]. И наоборот, критерием обструктивных нарушений вентиляции при использовании системы GLI является снижение отношения $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 5\text{-го процентиля}$ [7], а должные значения для $\text{ОФВ}_1 / \text{ЖЕЛ}$ в GLI не рассчитывались [6].

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США)*. Для количественных показателей определялся характер распределения (с использованием

критерия W-тест Шапиро–Уилка). Данные представлены как среднее \pm SD, медианы (*Me*) (нижний квартиль; верхний квартиль). Для категориальных и качественных признаков определялись доля и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок или критерия Уилкоксона парных сравнений. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Сравнительный анализ категориальных и качественных характеристик проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Уровень значимости в исследовании составил 0,05.

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с МВ и данные функционального исследования.

Как видно из табл. 1, должные значения для ФЖЕЛ и ОФВ_1 в системе GLI были статистически

Таблица 1
Характеристика пациентов и результаты спирометрии
Table 1
Patient characteristics and spirometry results

Характеристика / показатель	Все пациенты		Мужской пол		Женский пол	
	ECCS	GLI	ECCS	GLI	ECCS	GLI
Пол:	70				91	
• мужской	70					
• женский	91					
Возраст, годы	26,3 \pm 7,6		25,2 \pm 7,2		27,2 \pm 7,8	
Рост, см	167 \pm 9		174 \pm 8		162 \pm 7	
Масса тела, кг	55 \pm 13		62 \pm 15		50 \pm 8	
ИМТ, кг / м ²	19,7 \pm 3,2		20,3 \pm 3,8		19,2 \pm 2,6	
ЖЕЛ:						
• должное значение, л	3,9 (3,5; 5,1)	4,2 (3,8; 4,9)	5,2 (4,8; 5,5)	4,9 (4,7; 5,5)	3,5 (3,3; 3,8)	3,8 (3,6; 4,0)
• НГН, л	3,2 (2,8; 4,2)	3,3 (3,0; 4,0)	4,3 (3,9; 4,6)	4,0 (3,8; 4,5)	2,8 (2,7; 3,1)	3,1 (2,9; 3,3)
• % _{долж.}	87 (71; 98)	81 (67; 96)	89 (74; 99)	91 (76; 100)	84 (68; 97)	75 (61; 93)
• z-оценка	-1,1 (-2,5; -0,1)	-1,6 (-2,9; -0,3)	-1,0 (-2,4; -0,1)	-0,7 (-2,0; 0,03)	-1,1 (-2,8; -0,3)	-2,1 (-3,2; -0,6)
ФЖЕЛ:						
• должное значение, л	3,9 (3,5; 4,9)	4,1 (3,7; 5,1)	5,0 (4,6; 5,3)	5,2 (4,7; 5,5)	3,6 (3,4; 3,8)	3,8 (3,5; 4,0)
• НГН, л	3,1 (2,8; 3,9)	3,3 (3,0; 4,1)	4,0 (3,6; 4,3)	4,2 (3,8; 4,4)	2,8 (2,7; 3,1)	3,0 (2,8; 3,2)
• % _{долж.}	86 (67; 97)	81 (63; 93)	92 (76; 100)	87 (72; 96)	80 (65; 95)	74 (61; 91)
• z-оценка	-1,1 (-2,7; -0,2)	-1,6 (-3,1; -0,6)	-0,6 (-2,1; -0,01)	-1,1 (-2,5; -0,3)	-1,5 (-2,9; -0,4)	-2,0 (-3,3; -0,8)
ОФВ₁:						
• должное значение, л	3,4 (3,1; 4,1)	3,5 (3,2; 4,2)	4,2 (3,9; 4,4)	4,4 (4,0; 4,6)	3,1 (2,9; 3,3)	3,2 (3,0; 3,4)
• НГН, л	2,7 (2,4; 3,3)	2,8 (2,6; 3,4)	3,4 (3,1; 3,6)	3,5 (3,2; 3,7)	2,5 (2,3; 2,7)	2,6 (2,5; 2,8)
• % _{долж.}	59 (40; 79)	57 (38; 77)	67 (42; 84)	64 (40; 78)	52 (39; 78)	50 (38; 75)
• z-оценка	-3,2 (-4,8; -1,7)	-3,5 (-4,9; -2,0)	-2,8 (-4,7; -1,5)	-3,0 (-4,7; -1,9)	-3,7 (-4,8; -1,9)	-4,0 (-5,0; -2,1)
ОФВ₁ / ФЖЕЛ:						
• должное значение, %		85 (84; 87)		85 (83; 86)		86 (84; 88)
• НГН, л		74 (73; 76)		73 (72; 74)		75 (73; 77)
• % _{долж.}		71 (60; 83)		73 (60; 85)		70 (58; 83)
• z-оценка		-3,0 (-3,8; -1,9)		-2,9 (-3,9; -1,8)		-3,1 (-3,7; -2,0)

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 344

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 343

ОФВ ₁ / ЖЕЛ;						
• должное значение, %	83 (83; 84)		83 (82; 83)		84 (83; 84)	
• НГН, л	72 (71; 74)		71 (70; 71)		74 (72; 74)	
• % _{долж.}	70 (57; 85)		73 (57; 85)		69 (55; 83)	
• z-оценка	-3,7 (-5,2; -1,8)		-3,1 (-4,8; -1,7)		-4,0 (-5,7; -2,1)	
СОС ₂₅₋₇₅ :						
• должное значение, л	4,1 (4,0; 4,9)	4,0 (3,7; 4,6)	4,9 (4,8; 5,0)	4,7 (4,3; 4,9)	4,0 (3,8; 4,1)	3,7 (3,5; 3,9)
• НГН, л	2,7 (2,6; 3,2)	2,6 (2,4; 3,0)	3,2 (3,1; 3,3)	3,0 (2,7; 3,2)	2,6 (2,4; 2,7)	2,4 (2,2; 2,6)
• % _{долж.}	21 (11; 45)	22 (11; 49)	28 (11; 49)	30 (13; 51)	17 (10; 44)	19 (11; 47)
• z-оценка	-3,6 (-4,1; -2,6)	-4,1 (-5,1; -2,6)	-3,3 (-4,0; -2,4)	-3,6 (-5,1; -2,3)	-3,8 (-4,1; -2,7)	-4, (-5,1; -2,7)
МОС ₇₅ :						
• должное значение, л	2,2 (2,1; 2,5)	1,9 (1,7; 2,1)	2,5 (2,3; 2,7)	2,1 (1,9; 2,4)	2,1 (2,0; 2,2)	1,7 (1,5; 1,9)
• НГН, л	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
• % _{долж.}	15 (8; 32)	19 (11; 39)	19 (10; 38)	24 (12; 44)	11 (8; 31)	14 (10; 38)
• z-оценка	-2,6 (-2,8; -2,1)	-3,8 (-4,7; -2,4)	-2,4 (-2,9; -1,9)	-3,4 (-4,7; -2,2)	-2,6 (-2,8; -2,1)	-4,0 (-4,7; -2,4)

Примечание: ECCS (*European Coal and Steel Community*) – система должных значений Европейского сообщества угля и стали; GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных значений, разработанная и рекомендуемая для использования Европейским респираторным обществом; ИМТ – индекс массы тела; НГН – нижняя граница нормы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; данные представлены как среднее ± SD или медиана (нижний квартиль–верхний квартиль).

Note: Data are presented as mean ± SD or median (lower quartile – upper quartile).

значимо более высокими по сравнению с системой ECCS ($p < 0,005$), тогда как для скоростных индексов (СОС₂₅₋₇₅ и МОС₇₅), наоборот, должные значения в системе GLI – статистически значимо ниже по сравнению с системой ECCS ($p < 0,005$). Поэтому были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$), полученные при обследовании данных

ФЖЕЛ и ОФВ₁ (%_{долж.}) и z-оценки: они были ниже при использовании GLI и выше – ECCS (см. табл. 1).

Результаты оценки степени тяжести функциональных нарушений ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ по z-оценке представлены в табл. 2. В целом по группе и у пациентов женского пола при использовании системы GLI функциональные отклонения данных спирометри-

Таблица 2
Выраженность функциональных нарушений показателей спирометрии; n (%)

Table 2
Severity of functional disorders of spirometry parameters; n (%)

Показатель	Все пациенты		Мужской пол		Женский пол	
	ECCS	GLI	ECCS	GLI	ECCS	GLI
ЖЕЛ:						
• не снижена	96 (59,6)	83 (51,6)	45 (64,3)	47 (67,1)	51 (56,0)	36 (39,6)
• легкая степень	25 (15,5)	25 (15,5)	10 (14,3)	9 (12,9)	15 (16,5)	16 (17,6)
• средняя степень	30 (18,6)	39 (24,2)	9 (12,8)	10 (14,3)	21 (23,1)	29 (31,9)
• тяжелая степень	10 (6,2)	14 (8,7)	6 (8,6)	4 (5,7)	4 (4,4)	10 (11,0)
ФЖЕЛ:						
• не снижена	99 (61,5)	83 (51,6)	49 (70,0)	44 (62,9)	50 (54,9)	39 (42,9)
• легкая степень	17 (10,6)	24 (14,9)	8 (11,4)	9 (12,9)	9 (9,9)	15 (16,5)
• средняя степень	33 (20,5)	35 (21,7)	9 (12,9)	12 (17,1)	24 (26,4)	23 (25,3)
• тяжелая степень	12 (7,4)	19 (11,8)	4 (5,7)	5 (7,1)	8 (8,8)	14 (15,4)
ОФВ₁:						
• не снижен	37 (23,0)	31 (19,2)	18 (25,7)	16 (22,8)	19 (20,9)	15 (16,5)
• легкая степень	23 (14,3)	24 (14,9)	15 (21,4)	13 (18,6)	8 (8,8)	11 (12,1)
• средняя степень	34 (21,1)	37 (23,0)	13 (18,6)	17 (24,3)	21 (23,1)	20 (22,0)
• тяжелая степень	67 (41,6)	69 (42,9)	24 (34,3)	24 (34,3)	43 (47,2)	45 (49,4)

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных значений, разработанная и рекомендуемая для использования Европейским респираторным обществом; ECCS (*European Coal and Steel Community*) – система должных значений Европейского сообщества угля и стали.

ческих индексов выявлялись статистически значимо чаще и нарушения были более тяжелыми (см. табл. 2). У пациентов мужского пола статистически значимые различия были выявлены только для ФЖЕЛ, для выраженности изменений $ОФВ_1$ и ЖЕЛ статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,09$ и $p = 0,26$ соответственно).

Частота выявления обструктивных нарушений была выше при использовании системы ECCS у лиц женского пола и в целом по группе, тогда как у пациентов мужского пола обструкция чаще выявлялась с помощью должных значений для $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ (рис. 1). Выявленные различия не были статистически значимыми.

Были выявлены статистически значимые сильные корреляционные связи между значениями спирометрических индексов ($\%_{\text{долж.}}$) и z-оценке GLI и ECCS (рис. 2).

Обсуждение

Спирометрия – это функциональный метод, который играет ключевую роль в клинической практике при диагностике и лечении заболеваний органов дыхания и является основным элементом мониторинга и ведения пациентов с МВ.

Стандартизация легочных функциональных тестов и определение значений должных величин для разных вентиляционных параметров осуществляется на протяжении многих десятилетий. До настоящего времени во многих лечебных учреждениях использовалась система расчета должных величин ECCS. В 2012 г. экспертной группой ERS по стандартизации легочных функциональных тестов опубликована универсальная для большинства популяций в возрастном диапазоне 3–90 лет система расчета должных величин GLI.

Представленное исследование является первым по сравнению систем должных величин спирометрии ECCS и GLI у взрослых пациентов с МВ в России. По результатам настоящей работы продемонстрированы значительные различия между параметрами спирометрии разных систем должных величин, что подтверждает актуальность выбора наиболее подходящих референсных стандартов для адекватной оценки функции дыхания у пациентов данной категории.

Значения функциональных индексов системы дыхания меняются в зависимости от возраста, роста, пола и этнической принадлежности, поэтому результаты спирометрии необходимо сравнивать с референсными (должными) значениями и диапазоном нормальных значений, который определяется с помощью показателей НГН и ВГН. В клинической

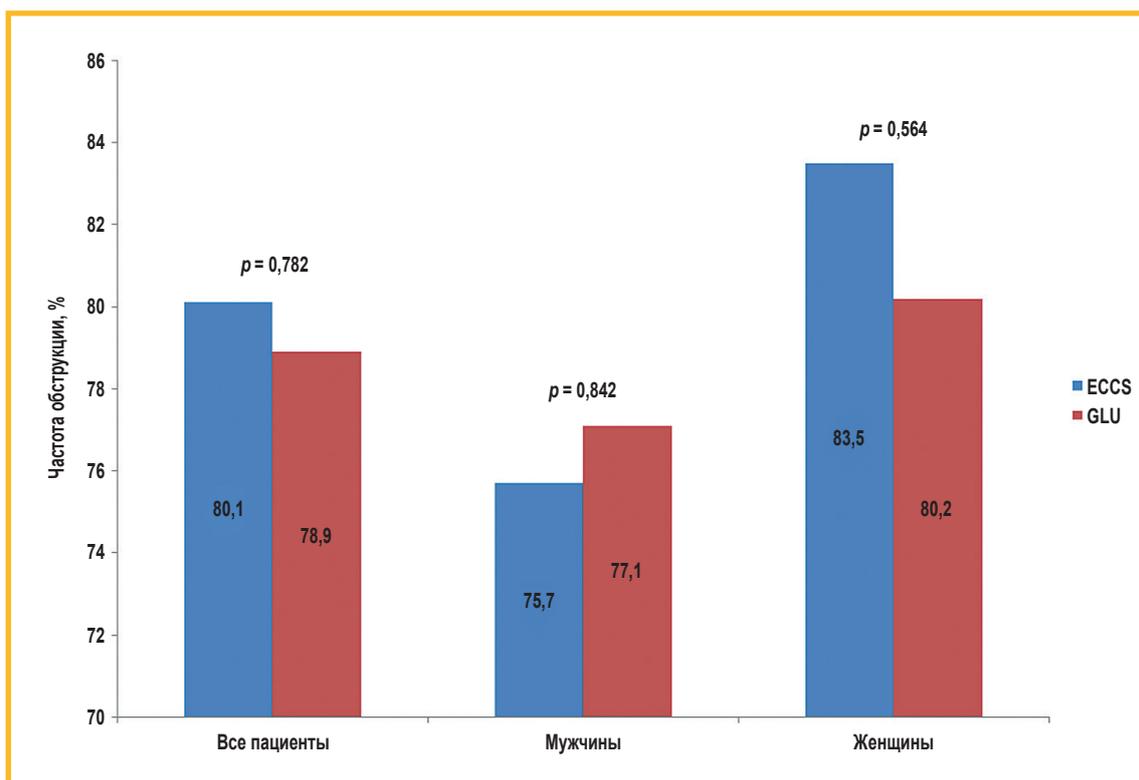


Рис. 1. Частота выявления обструктивных нарушений вентиляции у взрослых пациентов с муковисцидозом при использовании различных систем должных значений (при использовании системы ECCS критерием обструкции является снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду / жизненной емкости легких < 5-го перцентиля, при использовании системы GLI – снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду / форсированной жизненной емкости легких < 5-го перцентиля)

Примечание: GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных значений, разработанная и рекомендуемая для использования Европейским респираторным обществом; ECCS (*European Coal and Steel Community*) – система должных значений Европейского сообщества угля и стали.

Figure 1. Frequency of detection of obstructive ventilation disorders in adult patients with cystic fibrosis using different reference value systems (the criterion for obstruction is a decrease in the ratio of forced expiratory volume in 1 second/vital capacity of the lungs < 5th percentile when using the ECCS system, and a decrease in the ratio of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity of the lungs < 5th percentile when using the GLI system)

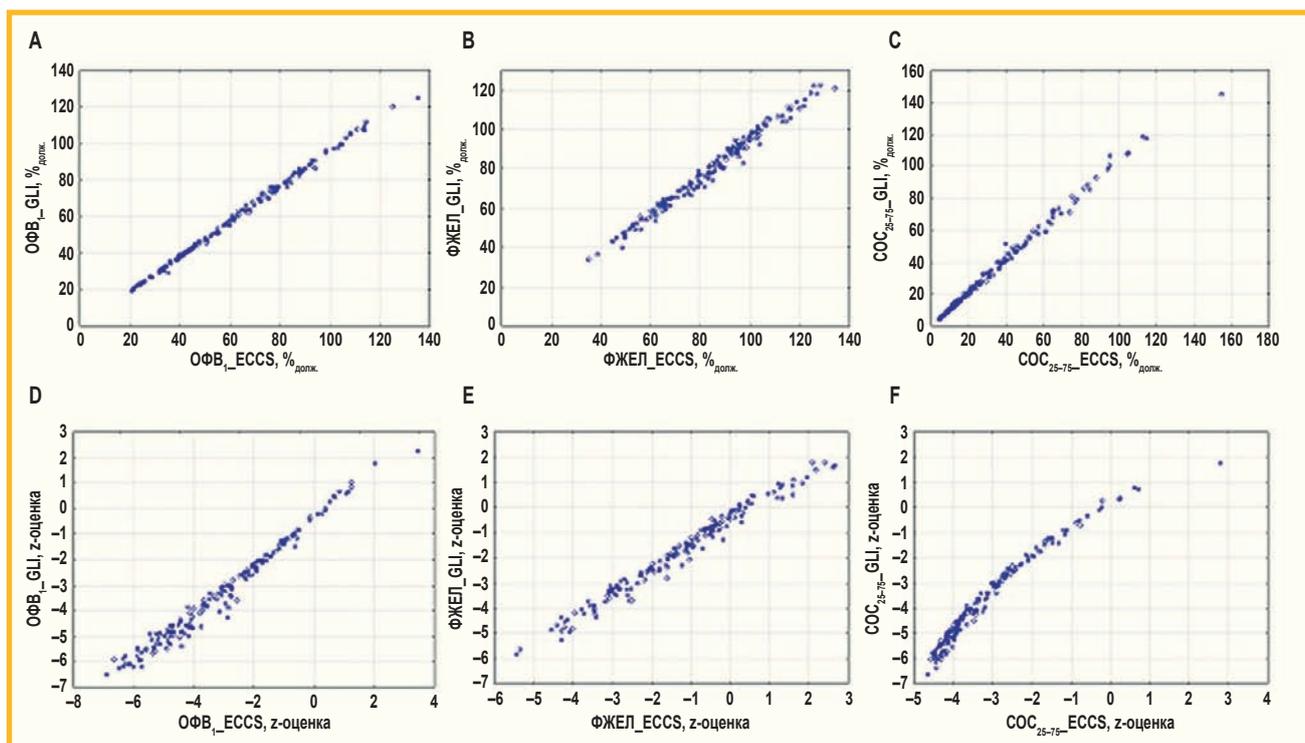


Рис. 2. Корреляционные зависимости между значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких и средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких, %_{долж.} (А–С) и z-оценки (D–F) в системах должных значений GLI и ECCS

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GLI (*Global Lung function Initiative*) – система должных значений, разработанная и рекомендуемая для использования Европейским респираторным обществом; ECCS (*European Coal and Steel Community*) – система должных значений Европейского сообщества угля и стали; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких.

Figure 2. Correlations between the values of forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity and mean volumetric flow rate in the section of the forced expiratory flow-volume curve between 25 and 75 % of the forced vital capacity, %_{норм} (A–C) and z-score (D–F) in the GLI and ECCS reference systems

практике за норму принимается диапазон, в который попадают результаты 90 % здоровых людей в популяции, т. е. за НГН принимается значение, соответствующее 5-му процентилю (отклонение от должного значения на 1,645 SD). При этом у 5 % здоровых лиц в популяции выявляются значения меньше НГН, что может приводить к ложноположительному результату у 1 человека из 20 [11]. Необходимо выбрать те должные величины, которые наиболее подходят для тестируемого человека. В 1983 г. ECCS впервые опубликованы референсные спирометрические значения для здоровых некурящих людей [12]. В 1993 г. ERS рекомендованы уравнения регрессии ECCS для использования в клинической практике [5]. В 2012 г. опубликована работа, в которой были представлены прогностические уравнения GLI, полученные на основе обследования большой выборки населения из разных регионов мира (25 827 и 31 568 мужчин и женщин европеоидной расы), и определены референсные значения и диапазон нормы в широком возрастном диапазоне 3–95 лет не только для европеоидной популяции, но и для афроамериканцев, представителей северо-восточной и юго-восточной Азии. Измеренные показатели преобразуются как в %_{долж.}, так и в z-оценку, которые описывают, на сколько стандартных отклонений измеренное значение отличается от должного значения, они не зависят от пола,

возраста и роста. К сожалению, не все спирометры (как правило, выпущенные до 2012 г.) позволяют выбрать систему GLI в качестве источника референсных значений, но при возможности выбора следует отдать предпочтение именно этой системе, поскольку именно она наиболее соответствует российской популяции. М.И. Чушкиным с соавт. показано, что при обследовании здоровых людей показатели z-оценки для измеренных значений ФЖЕЛ и ОФВ₁ по сравнению с должными величинами GLI составляют –0,01 и 0,01 соответственно, тогда как при использовании ECCS отклонения более значимы – 0,58 и 0,38 соответственно [8]. При применении GLI более высокие должные значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ приводят к тому, что и значения НГН этих индексов увеличиваются, а значит, возрастает число пациентов с отклонениями спирометрических индексов от нормы по сравнению с системой ECCS.

Установлено, что при использовании системы должных значений GLI у взрослых больных с МВ статистически значимо возрастает частота диагностики снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁ по сравнению с применением системы ECCS (на 9,9 и 3,8 % соответственно). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, по данным которых также выявлено более выраженное снижение ФЖЕЛ при применении GLI по сравнению с ECCS. Так, при

анализе 17 572 результатов спирометрии пациентов (48,5 %) в возрасте 18–85 лет, проходивших обследование в 2 больницах (Австралия) и Национальном научно-исследовательском институте туберкулеза и заболеваний легких (Варшава, Польша) частота снижения ФЖЕЛ составила у женщин 27,8 % vs 12,8 % соответственно, а у мужчин – 29,1 % vs 20,9 % соответственно [11]. При обследовании 266 здоровых лиц (60 % женского пола; средний возраст – 33 года) частота выявления снижения ФЖЕЛ в группе составила 7,3 %, ОФВ₁ – 4,6 % [8]. Вероятной причиной таких различий является объем выборки и характер заболевания пациентов, спирометрические результаты которых анализировались.

Также следует отметить, что у взрослых пациентов с МВ женского пола различия в частоте и степени нарушений легочной функции при переходе от ECCS к GLI были выражены ярче, чем у мужчин. Выявлена более высокая частота снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁ при применении GLI по сравнению с системой ECCS (12,0 % и 4,4 % vs 7,1 % и 2,9 % соответственно). Данное наблюдение требует дополнительного изучения для уточнения рекомендаций по ведению пациентов разных полов.

Более высокие должные значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ в GLI привели к тому, что в группе взрослых больных с МВ z-оценки и %_{дожж} для ФЖЕЛ и ОФВ₁ были статистически значимо меньше по сравнению с ECCS как в общей группе, так и у мужчин, и у женщин. Работ, в которых бы сравнивались различные системы должных значений для оценки спирометрии у взрослых больных с МВ, в системе MEDLINE не обнаружено, но при сравнении результатов спирометрии у здоровых людей выявленные закономерности сохранялись [8].

Важным в системе GLI является и наличие должных значений и диапазона нормы для соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Это привело к изменению критерия, рекомендуемого экспертами ERS и Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) для диагностики обструктивных нарушений вентиляции [7]. В настоящее время ERS / ATS рекомендуется использовать для диагностики обструкции снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < НГН (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 5-го перцентиля) [7], до 2022 г. основным критерием диагностики являлось снижение отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 5-го перцентиля). Такой подход позволяет выявить обструкции при проведении только форсированной спирометрии, без дополнительного проведения спокойной спирометрии с определением ЖЕЛ. В представленном исследовании не выявлено статистически значимых различий при использовании разных критериев обструкции. *P.H. Quanjer et al.* также подчеркивается, что применение GLI дает незначительное увеличение доли выявляемой обструкции по сравнению с ECCS [11].

Важность правильного выбора должных значений обусловлена тем, что от ее применения напрямую зависят клинические решения, такие как назначение и коррекция терапии, прогнозирование течения заболевания, а также оценка эффективности вмеша-

тельств. Таким образом, благодаря полученным данным подтверждена целесообразность перехода российских медицинских учреждений на использование системы GLI для улучшения качества диагностики и мониторинга состояния пациентов с МВ. Для больных МВ это особенно актуально, поскольку система GLI широко используется при интерпретации результатов функции системы дыхания во многих странах, в т. ч. при анализе данных спирометрии больных, включенных в Европейский регистр МВ [13]. Кроме того, поскольку система GLI позволяет рассчитать должные значения в широком возрастном диапазоне, она является единой для детей и взрослых, то это позволит избежать пересмотра результатов функции дыхания при переходе детей с МВ во взрослую клинику.

Таким образом, по результатам исследования подчеркнута необходимость широкого внедрения системы референсных значений GLI в российскую клиническую практику, что позволит обеспечить более точную оценку функции системы дыхания и оптимизировать тактику ведения взрослых пациентов с МВ.

Заключение

У взрослых пациентов с МВ наблюдаются значимые различия между параметрами спирометрии при использовании различных референсных значений. Применение системы должных значений GLI приводит к увеличению выявления как нарушений функции системы дыхания, так и более выраженных изменений спирометрических параметров ФЖЕЛ и ОФВ₁. Частота выявления снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁ статистически значимо увеличивается при использовании GLI по сравнению с системой ECCS. Для диагностики обструктивных нарушений при использовании GLI достаточно проведения форсированной спирометрии и выявления снижения показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

Результаты исследования будут способствовать повышению точности диагностики и эффективности мониторинга состояния пациентов с МВ, а также послужат основой для выработки национальных рекомендаций по спирометрическому обследованию у пациентов данной группы.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
2. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
3. 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.

- Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Чушкин М.И., Черняк А.В., Мустафина М.Х., Кирюхина Л.Д. Сравнение должных величин Европейского общества угля и стали (ERS/ECCS1993) и Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (GLI2012) при исследовании функции внешнего дыхания у здоровых лиц в России. *Вестник ЦНИИТ.* 2024; 8 (4): 64–70. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-64-70.
- Vukoja M., Bokan A., Vujasinovic G., Kopitovic I. The differences in spirometry predictive equations in classifying presence and degree of lung function impairment: which suit fits the best? *Lung.* 2018; 196 (1): 87–92. DOI: 10.1007/s00408-017-0065-7.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1046–1054. DOI: 10.1183/09031936.00195512.
- Quanjer P., Dalhuijsen A., Van Zoramen B. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 1–95. Available at: https://www.researchgate.net/publication/304373460_Standardized_lung_function_testing_Report_Working_Party_Standardization_of_Lung_Function_Tests_European_Community_for_Coal_and_Steel
- ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports> [Accessed: 30.03.2025].
- All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
- 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.
- Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Chushkin M.I., Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Kiryukhina L.D. [The comparison between the European Community for Steel and Coal (ERS/ECCS1993) reference values and the European Respiratory Society reference values for standardization of pulmonary function tests (GLI2012) for spirometry in healthy adults in Russia]. *Vestnik TsNIIT.* 2024; 8 (4): 64–70. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-4-64-70 (in Russian).
- Vukoja M., Bokan A., Vujasinovic G., Kopitovic I. The differences in spirometry predictive equations in classifying presence and degree of lung function impairment: which suit fits the best? *Lung.* 2018; 196 (1): 87–92. DOI: 10.1007/s00408-017-0065-7.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1046–1054. DOI: 10.1183/09031936.00195512.
- Quanjer P., Dalhuijsen A., Van Zoramen B. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 1–95. Available at: https://www.researchgate.net/publication/304373460_Standardized_lung_function_testing_Report_Working_Party_Standardization_of_Lung_Function_Tests_European_Community_for_Coal_and_Steel
- ECFS Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports> [Accessed: 30.03.2025].

Поступила: 30.03.25
Принята к печати: 18.05.25

References

- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu. et al. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (in Russian).
- Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

Received: March 30, 2025

Accepted for publication: May 18, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной диагностики отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Doctor of Functional Diagnostics of the Department of functional and ultrasound diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin”, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-code: 9328-6440, Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Мустафина Малика Харисовна – к. м. н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики 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); старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Malika Kh. Mustafina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Respiration, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scien-

tific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 651-95-62; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (SPIN-код: 7191-1758; Author ID: 393229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (SPIN-code: 7191-1758; Author ID: 393229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Нистор Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 651-95-62;

e-mail: nistor.lana@mail.ru (SPIN-код: 9700-3167; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8983-230X>)

Svetlana Yu. Nistor, Researcher, Laboratory of Respiratory Pathophysiology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: nistor.lana@mail.ru (SPIN-код: 9700-3167; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8983-230X>)

Горбунков Станислав Дмитриевич – д. м. н., доцент, главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (985) 410-67-00; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru (SPIN-код: 7473-0530; Author ID: 677571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-4294>)

Stanislav D. Gorbunkov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Chief Physician, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (985) 410-67-00; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru (SPIN-код: 7473-0530; Author ID: 677571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-4294>)

Копылов Филипп Юрьевич – д. м. н., профессор, директор Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (999) 248-34-77; e-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 8287-6897; Author ID: 248166; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-8685>)

Philipp Yu. Kopylov, Doctor of Medicine, professor, director, World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, 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.: (999) 248-34-77; e-mail: kopylov_f_yu@staff.sechenov.ru; (SPIN-код: 8287-6897; Author ID: 248166; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4535-8685>)

Участие авторов

Черняк А.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, написание текста
Мустафина М.Х. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор материала, редактирование текста

Красовский С.А. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор материала, редактирование текста

Науменко Ж.К. – редактирование текста

Нистор С.Ю. – редактирование текста

Горбунков С.Д. – редактирование текста

Копылов Ф.Ю. – 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

Cherniak A.V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, statistical processing, writing the text

Mustafina M.Kh. – participation in the development of the concept and design of the study, collection of the material, editing the text

Krasovskiy S.A. – participation in the development of the concept and design of the study, collection of the material, editing the text

Naumenko Zh.K. – editing the text

Nistor S.Yu. – editing the text

Gorbunkov S.D. – editing the text

Kopylov P.Yu. – 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.

Широкий спектр спирометров производства MIR srl
Лидер в области диагностики и исследования функции дыхания

Настольный спирометр | Компьютерный спирометр | Портативные спирометры



SPIROLAB I



MINISPIR



SPIROBANK II BASIC



SPIRODOC OXY

Новая линейка портативных Smart спирометров



SPIROBANK SMART



SMART ONE



SMART ONE OXI



SPIROBANK OXI

FORMED

Эксклюзивный дистрибьютор медицинского оборудования в России
125212, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 35
formed@formed.ru | +7 (495) 989-23-38 | www.formed.ru

Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование

М.Ю. Чернуха¹ ✉, Е.И. Кондратьева², Э.А. Домблидес¹, Л.Р. Аветисян¹, А.Ю. Воронкова², Т.А. Киян², В.Г. Жуховицкий^{1,3}, Н.Б. Поляков¹, Е.И. Бурцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков), с распространенностью от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 населения. Одна из главных проблем при ПЦД — частые рецидивирующие бактериальные инфекции, которые приводят к снижению функции легких и развитию бронхоэктазов. **Целью** исследования явилось изучение микробного пейзажа дыхательных путей пациентов с ПЦД. **Материалы и методы.** В анализ вошли данные пациентов ($n = 64$) с диагнозом ПЦД. Было проведено бактериологическое исследование 170 образцов из зева, носа и мокроты. Для идентификации микроорганизмов применялись бактериологические методы, вирусологические исследования на возбудителей острой респираторной вирусной инфекции с применением полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, а также масс-спектрометрия MALDI-TOF. **Результаты.** При исследовании выделены 46 видов бактерий, 4 вида вирусов и представители 2 родов грибов. Среди бактерий доминировали *Staphylococcus aureus* (62,5 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (26,6 %). У пациентов во всех возрастных группах в единичных случаях выделялись *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.* и *Moraxella spp.* У 7 пациентов обнаружены вирусы: *Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Rhinoviridae* — в ассоциации с представителями нормальной микрофлоры и клинически значимыми микроорганизмами, такими как *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Среди грибов отмечены *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* **Заключение.** Микрофлора дыхательных путей пациентов с ПЦД характеризуется видовым разнообразием возбудителей. У 79,7 % пациентов микрофлора смешанная, у 10,9 % — наблюдаются вирусно-бактериальные ассоциации. В группе детей и подростков доминирующий возбудитель — *S. aureus* (58,3 % и 82,6 % соответственно), тогда как у взрослых пациентов преобладает *P. aeruginosa* (52,9 %). **Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, инфекции дыхательных путей, ассоциации возбудителей.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в работе при выполнении бактериологических исследований д. м. н., профессору, академику РАН С.Н. Авдееву, а также сотрудникам Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации А.И. Соловьеву, К.Г. Краснослободцеву, Е.М. Бурмистрову, Н.А. Никитенко, Е.А. Сияновой, О.С. Медведевой, Д.С. Котовой, А.В. Нечаю, Е.Г. Целикиной, сотрудникам Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России С.А. Красовскому, И.Н. Бутюгиной и сотруднику Государственного унитарного предприятия Московский городской центр дезинфекции «Дезстанция 6» А.В. Шамису.

© Чернуха М.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Чернуха М.Ю., Кондратьева Е.И., Домблидес Э.А., Аветисян Л.Р., Воронкова А.Ю., Киян Т.А., Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б., Бурцева Е.И. Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 351–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446

Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study

Marina Yu. Chernukha¹ ✉, Elena I. Kondratyeva², Edward A. Domblides¹, Lusine R. Avetisyan¹, Anna Yu. Voronkova², Tatiana A. Kyian², Vladimir G. Zhukhovitsky^{1,3}, Nikita B. Polyakov¹, Elena I. Burtseva¹

- 1 Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia
- 2 Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- 3 Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease belonging to the group of ciliopathies. PCD is caused by a defect in the ultrastructure of the cilia of the respiratory epithelium and similar structures (sperm flagella, fallopian tube villi, ventricular ependyma) with a prevalence of 1:10,000 to 1:30,000 people. One of the main problems associated with this condition is frequent recurrent bacterial infections, which lead to decreased lung function and the development of bronchiectasis. **The aim** was to study the microbial landscape of the respiratory tract of patients with PCD. **Methods.** We studied the medical history and bacteriological assays of 170 throat, nasal, and sputum samples from 64 patients diagnosed with PCD. virological studies on pathogens of acute respiratory viral infection, using polymerase chain reaction with reverse transcription, and MALDI-TOF mass spectrometry were used to identify microorganisms. **Results.** The assay identified 46 bacterial species, 4 viral species, and representatives of 2 fungal genera. The predominant bacteria were *Staphylococcus aureus* (62.5%) and *Pseudomonas aeruginosa* (26.6%). The identified fungi were *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* Viruses (*Adenoviridae*, *Coronaviridae*, *Rhinoviridae*) were detected in 7 patients in association with representatives of normal microflora and clinically significant microorganisms such as *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*. *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, and *Moraxella spp.* were isolated in individual cases in patients of all age groups. **Conclusion.** The respiratory microflora was characterized by a species diversity of pathogens and was mixed in 79.7% of patients. A viral-bacterial associations was observed in 10.9% of patients. *S. aureus* was the predominant pathogen in the group of children and adolescents (58.3% and 82.6%, respectively), whereas *P. aeruginosa* predominated (52.9%) in the adult patients.

Key words: primary ciliary dyskinesia, respiratory tract infections, pathogen associations.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical expertise. The study was performed according to the principles of Helsinki declaration of the World Medical Association and was approved by the Ethical Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Minutes No.4 of 19.04.21). Each patient gave a written informed consent to participate in the study.

Acknowledgments. The authors express their gratitude for assistance in performing bacteriological assays to Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS Avdeev S.N., and to the employees of the Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: Soloviev A.I., Krasnoslobodtsev K.G., Burmistrov E.M., Nikitenko N.A., Sinyanova E.A., Medvedeva O.S., Kotova D.S., Nechay A.V., Tselikina E.G., to the employees of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation Krasovskiy S.A., Butyugina I.N. and to the employee of the State Unitary Enterprise Moscow City Disinfection Center “Dezstation 6” Shamis A.V.

© Chernukha M.Yu. et al., 2025

For citation: Chernukha M.Yu., Kondratieva E.I., Domblides E.A., Avetisyan L.R., Voronkova A.Yu., Kiyani T.A., Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B., Burtseva E.I. Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 351–358 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпителии желудочков), приводящий к нарушению их двигательной функции [1]. Частота встречаемости ПЦД составляет от 1 : 10 000 до 1 : 30 000; в кровнородственных браках она может возрастать [2, 3]. Кроме того, почти у половины пациентов с ПЦД обнаруживается синдром Картагенера (распространенность 1 : 30 000–1 : 60 000 [2]), который имеет такие клинические проявления, как обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная деструктардия в совокупности с бронхолегочной симптоматикой.

Основная проблема при ПЦД – респираторные инфекции (бронхиты, пневмонии), которые развиваются из-за нарушения мукоцилиарного клиренса. У пациентов с ПЦД они возникают с рождения и с возрастом прогрессируют, приводя к хронической

инфекции легких (ХИЛ), снижению функции легких и развитию структурных нарушений, таких как бронхоэктазы [1], что снижает качество и продолжительность жизни пациентов [4]. Своевременная микробиологическая диагностика позволяет замедлить развитие ХИЛ.

В литературе имеются ограниченные данные о ХИЛ у пациентов с ПЦД, вызванной *P. aeruginosa* [5], но в целом особенности микрофлоры дыхательных путей у пациентов с ПЦД в настоящее время изучены недостаточно. В Российской Федерации начаты исследования по выявлению доминирующих возбудителей у таких больных.

Целью данной работы явилось изучение микробного пейзажа дыхательных путей пациентов с ПЦД.

Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках проекта «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только...»* (руководители – академик Российской академии наук С.Н.Авдеев, профессор Е.И.Кондратьева). В феврале–декабре 2023 г.

* <https://journal.pulmonology.ru/pulm/pages/view/project>

обследованы пациенты с ПЦД ($n = 64$: 24 ребенка в возрасте 0–10 лет; 23 подростка в возрасте 11–18 лет; 17 взрослых в возрасте 19–53 лет) из различных регионов Российской Федерации (Москва, Московская область, Самара, Екатеринбург, Красноярск, Новосибирск, Омск, Казань, Владимир, Республика Крым). Материалом для исследования стали 170 респираторных образцов (мазки из зева, носа и мокроты).

Посевы образцов производились на универсальные питательные (5%-ный кровяной агар и шоколадный агар) и селективные (желточно-солевой агар, среда Сабуро, цетримидный агар, среда Эндо и *Burkholderia cepacia selective agar* – BCSCA, селективный агар для выделения бактерий комплекса *Burkholderia cepacia*) среды. Посевы инкубировались в течение 24–48 ч при температуре 35–37 °С. Для выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) время инкубации увеличивалось до 7 суток при комнатной температуре. Окончательная идентификация проводилась с помощью MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight* – времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией). Пробоподготовка проводилась в соответствии с методикой М.Ю. Чернуха и соавт. [6]. Для выявления вирусов-возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) использовалась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (*real time PCR*) с обратной транскрипцией. Перед проведением исследования респираторные образцы проходили пробоподготовку в соответствии с методическими рекомендациями [7]. Для выделения из клинического материала ДНК / РНК использовались реагенты «РИБО-преп». Набор «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» применялся для идентификации РНК респираторно-синцитиального вируса (*human Respiratory Syncytial Virus* – hRSV), метапневмовируса (*human MetapneumoVirus* – hMpV), вирусов парагриппа 1–4-го типов (*human Parainfluenza Viruses 1–4* – hPiVs), коронавируса OC43, E229, NL63, НКUI (*human CoronaVirus* – hCoV), риновирусов (*human RhinoVirus* – hRV), а также ДНК аденовируса (*human AdenoVirus* – hAdV) и бокавируса (*human BocaVirus* – hBoV) в клиническом материале методом ПЦР с гибридационной флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Для выявления коронавируса SARS-CoV-2, вирусов гриппа *a* и *b* использовали коммерческую тест-систему «SARS-CoV-2 / Грипп Комплекс» («ДНК Технология», Россия).

Результаты

При исследовании образцов были выделены 46 видов бактерий, 4 вида вирусов и представители 2 родов грибов. Бактерии разделены на 2 группы: представители нормальной микрофлоры респираторного тракта и имеющие клиническое значение. Среди первых наиболее часто из респираторного тракта выделялись *Streptococcus spp.* (α -гемолитические), относящиеся к группе *Viridans*, *Neisseria spp.* (непатогенные), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Rothia spp.* Ко 2-й группе были отнесены

микроорганизмы, способные вызывать обострения у пациентов с ПЦД: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella spp.*, бактерии, относящиеся к группе НГОБ и порядку *Enterobacterales* (рис. 1).

По итогам сравнительного анализа результатов 3 возрастных групп – дети, подростки, взрослые – наибольшее разнообразие микроорганизмов наблюдалось в 1-й и 2-й группах (18 и 17 клинически значимых видов соответственно). У взрослых пациентов разнообразие оказалось менее выраженным – выделено 10 клинически значимых видов микроорганизмов.

В группах детей и подростков доминирующим возбудителем, который может вызывать инфекции респираторного тракта, стал *S. aureus* (выделен у 58,3 % детей и 82,6 % подростков). Вторым наиболее часто встречающимся возбудителем в указанных группах были бактерии *P. aeruginosa* (16,6 и 17,4 % соответственно). В группе взрослых этот возбудитель, наоборот, доминировал (выделен у 52,9 % пациентов), а *S. aureus*

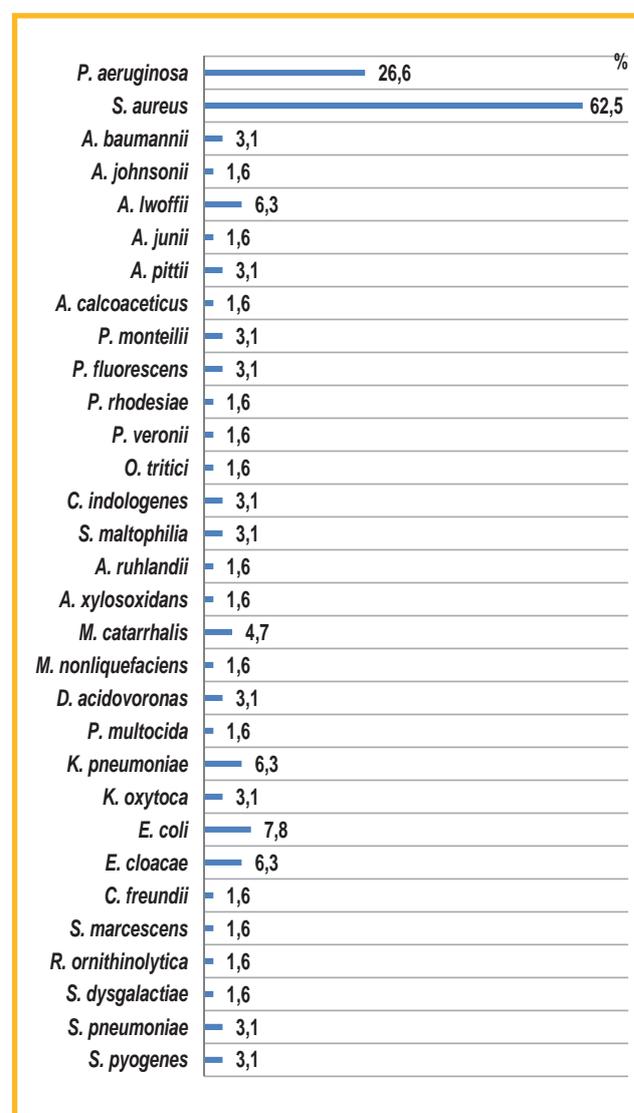


Рис. 1. Клинически значимые микроорганизмы, выделенные от пациентов с первичной цилиарной дискинезией; %

Figure 1. Clinically significant microorganisms isolated from patients with primary ciliary dyskinesia; %

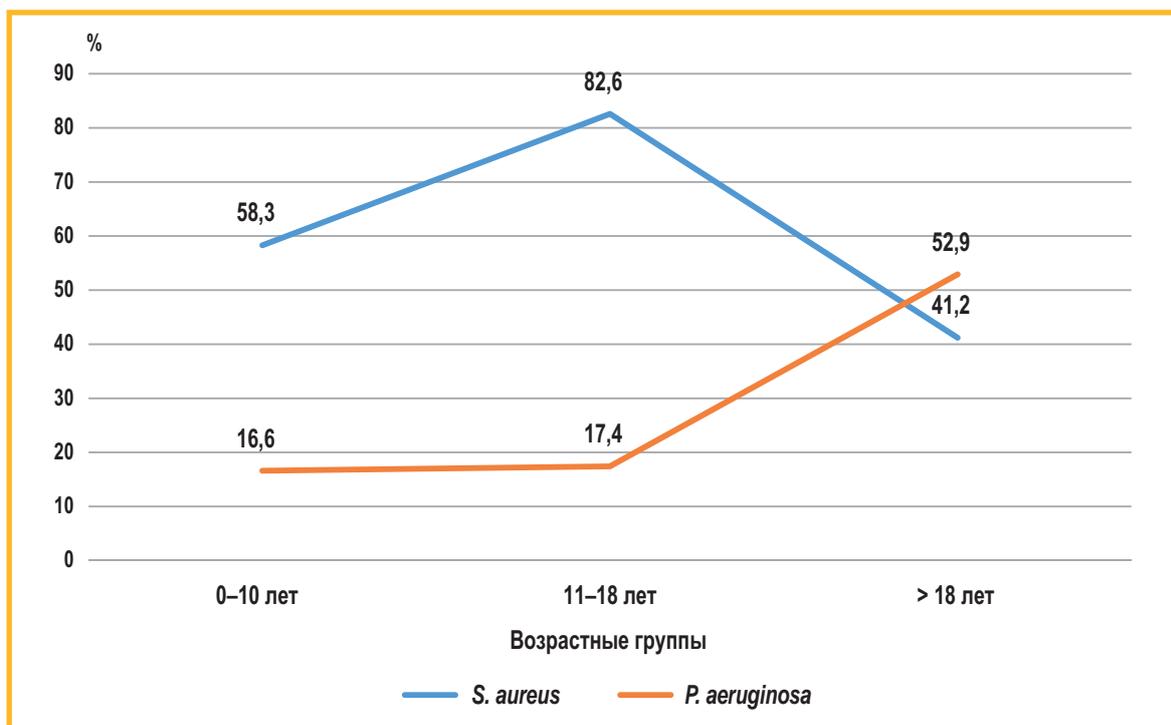


Рис. 2. Частота высева *S. aureus* и *P. aeruginosa* у пациентов разных возрастных групп с первичной цилиарной дискинезией
Figure 2. *S. aureus* and *P. aeruginosa* culture frequency in primary ciliary dyskinesia patients from different age groups

стал вторым по частоте встречаемости (41,2 % случаев) (рис. 2).

При оценке фенотипических свойств изолятов *S. aureus*, выделенных в различных группах пациентов с ПЦД, показано, что они обладают положительной гемолитической (77 %) и лецитиназной (79 %) активностью. Также выяснилось, что 56 % изолятов бактерий *P. aeruginosa* имеют мукоидный фенотип.

У пациентов с ПЦД выделяли и другие НГОБ, аналогично бактериальной картине у пациентов с муковисцидозом (МВ), причем наиболее часто – в группе подростков (11 видов НГОБ, тогда как у детей и взрослых – 10 и 4 соответственно).

Такие виды, как *Pseudomonas montelii*, *Pseudomonas fluorescens*, а также входящие в тот же комплекс *Pseudomonas veronii* и *Pseudomonas rhodesiae*, высеивались в единичных случаях только в группах детей и подростков.

Бактерии *Acinetobacter spp.* высеивали у пациентов всех возрастных групп. У 5 подростков были идентифицированы *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*. У детей встречались 3 вида: *A. lwoffii* (3 детей), *Acinetobacter pittii* (2 детей) и *Acinetobacter johnsonii* (1 ребенок). В группе взрослых встречался только 1 вид – *A. baumannii* (1 пациент).

Среди других видов бактерий, относящихся к НГОБ, выделен *Chryseobacterium indologenes* (1 ребенок и 1 подросток). У 2 подростков высеивали *S. maltophilia*, у 2 – *Delftia acidovoronas*, по 1 ребенку – *Ochrobactrum tritici* и *Pasteurella multocida*. *Moraxella spp.* (*M. catarrhalis* и *M. nonliquefaciens*) выделены у 2 взрослых пациентов. *M. catarrhalis* обнаружены также у 2 детей.

Учитывая, что для пациентов с МВ при ХИЛ клинически значимы бактерии рода *Achromobacter* и *Burkholderia cepacia complex*, было решено уделить особое внимание высеиванию этих микроорганизмов также у пациентов с ПЦД. *Achromobacter ruhlandii* выделили у 1 ребенка в концентрации 100 КОЕ / мл, а *Achromobacter xylosoxidans* – у 1 взрослого пациента в концентрации 1 000 КОЕ / мл. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* у пациентов с ПЦД не выделены.

Порядок *Enterobacteriales* также было представлено многообразием видов. Доминирующими у детей оказались *Enterobacter cloacae* (3 (12,5 %)), *Klebsiella pneumoniae* (2 (8,3 %)), *Klebsiella oxytoca* (2 (8,3 %) детей). *Escherichia coli* выделены только у 1 ребенка (4,1 %). У взрослых пациентов выявлены *E. coli* (4 (23,5 %)), *K. pneumoniae* (2 (11,7 %)), *Raoultella ornithinolytica* (1 (5,8 %)). В группе подростков в единичных случаях высеивали *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*.

Streptococcus pneumoniae и *Streptococcus dysgalactiae* выявлены у 2 (8,3 %) и 1 (4,1 %) детей соответственно, *Streptococcus pyogenes* – у 1 взрослого пациента и 1 подростка.

Кроме бактерий, у 42 пациентов из всех возрастных групп выделялись грибы рода *Candida* (48,4 %) и рода *Aspergillus* (7,2 %).

Исследование микробного пейзажа показало, что у пациентов с ПЦД может встречаться как моно-, так и смешанная инфекция. Моноинфекция обнаружена у 13 (20,3 %) пациентов: 16,6 % – дети, 26 % – подростки и 17,6 % – взрослые. Причиной моноинфекции в 10 случаях из 13 был *S. aureus*, еще в 3 – *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. xylosoxidans*. В остальных случаях инфекция респираторного тракта у пациентов с ПЦД вызвана ассоциациями микроорганизмов.

Таблица
Смешанная вирусно-бактериальная инфекция у пациентов с первичной цилиарной дискинезией
Table
Mixed viral-bacterial infections in primary ciliary dyskinesia patients

Пациент	Возраст, годы	Респираторный образец	Дата проведения анализа	Вирусы	Бактерии, КОЕ / мл	Грибы, КОЕ / мл
№ 1	16	Мокрота	31.03.23	hAdV	<i>S. aureus</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> – 2 × 10 ¹
					<i>S. pyogenes</i> – 10 ³	
					<i>N. subflava</i> – 10 ²	
					<i>Enterococcus spp.</i> – 10 ⁵	
№ 2	5	Мазок из зева	29.04.23	hAdV	<i>K. pneumoniae</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> – 10 ¹
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 3	25	Мокрота	27.03.23	hRV	<i>S. aureus</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 4	7	Мазок из зева	17.06.23	hRV	<i>S. aureus</i> – 10 ¹	<i>C. albicans</i> 2 КОЕ
					<i>N. perflava</i> – 10 ²	
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ⁵	
№ 5	17	Мазок из носа	20.06.23	hRV	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> – 10 ³	Не выделялись
					<i>S. epidermidis</i> – 10 ³	
					<i>Acinetobacter spp.</i> – 10 ²	
№ 6	19	Мазок из носа	29.04.23	2019-nCoV	<i>K. pneumoniae</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>P. aeruginosa</i> – 5 КОЕ	
					<i>S. aureus</i> – 2 КОЕ	
№ 7	11	Мокрота	13.01.23	HCoV-OC43	<i>S. aureus</i> – 10 ²	Не выделялись
					<i>Streptococcus spp.</i> (α-гемолитический) – 10 ³	

Примечание: hAdV – human AdenoVirus; hRV – human RhinoVirus; 2019-nCoV – 2019-novel-CoronaVirus; HCoV-OC43 – Human CoronaVirus OC43.

В основном они состояли из 2–3 культур, но в 3 случаях встретились ассоциации из 4 микроорганизмов: *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *A. ruhlandii* + *C. albicans*; *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *S. marcescens* + *C. albicans* и *S. aureus* + *P. monteilii* + *A. pittii* + *C. albicans*. Доминирующими ассоциациями у пациентов с ПЦД были *P. aeruginosa* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans* (по 10,9 % для каждой).

P. aeruginosa, *S. aureus*, *C. albicans* и *Aspergillus spp.* – наиболее частые виды, входившие в большинство ассоциаций с НГОБ или порядком *Enterobacteriales*. В процессе исследования высеивали ассоциации, включающие в себя представителей порядка *Enterobacteriales* и грибов: *K. pneumoniae* + *C. albicans* или *K. oxytoca* + *C. albicans*; представителей НГОБ и грибов: *S. maltophilia* + *C. albicans*; также представителей *Enterobacteriales* и НГОБ: *P. aeruginosa* + *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* + *E. coli*; или только энтеробактерий: *K. pneumoniae* + *E. coli*; или только НГОБ: *C. indologenes* + *A. calcoaceticus*.

Ассоциации из 3 микроорганизмов также были достаточно разнообразны в своем видовом составе. Например, встретилась ассоциация, состоящая из *S. aureus*, энтеробактерии и представителя НГОБ: *S. aureus* + *E. cloacae* + *A. johnsonii*; или из представителя НГОБ, энтеробактерий и грибов: *C. indologenes* + *E. cloacae* + *C. albicans*. Также встречались редкие ассоциации: *S. aureus* + *P. multocida*, *P. rhodesiae* + *D. aci-*

dovoronas + *C. albicans*, *Ochrobactrum tritici* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *Moraxella nonliquefaciens*, *A. baumannii* + *Aspergillus niger* + *C. albicans*.

У 7 пациентов с ПЦД, кроме бактерий и грибов, в ассоциации входили вирусы. В таблице представлена группа пациентов, у которых выделены *human Adenovirus* (hAdV), *human Rhinovirus* (hRV), *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2, ранее – 2019-nCoV), *Human Coronavirus OC43* (HCoV-OC43). Самым распространенным оказался человеческий риновирус (hRV), обнаруженный у 3 пациентов. Наиболее интересный вариант ассоциации наблюдался у пациента, имевшего коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Помимо выявленного вируса, в микробиоме носа присутствовали бактерии *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, которые могут значительно влиять на тяжесть течения вирусной инфекции и вызвать осложнения – бактериальные пневмонии.

Обсуждение

Одна из особенностей бактериального статуса пациентов с ПЦД – смешанная инфекция дыхательных путей, которая наблюдается у 83,4 % детей, 74 % подростков и 82,4 % взрослых пациентов. Микробный пейзаж дыхательных путей пациентов с ПЦД недостаточно изучен, и предположения об их колонизации различными микроорганизмами основываются на данных

о микрофлоре при МВ [8]. Учитывая тот факт, что бактериальные инфекции связаны с заболеваемостью и смертностью пациентов с ПЦД, глубокое понимание микробиологии дыхательных путей имеет основополагающее значение для их адекватного лечения [1].

По результатам исследования показано видовое разнообразие микрофлоры дыхательных путей у пациентов с ПЦД. Наибольшее разнообразие наблюдалось у детей и подростков. Наименее разнообразным оказался микробиом у взрослых, что, вероятно, обусловлено установлением у большинства таких пациентов инфекции, вызванной конкретным возбудителем. Это характерно и для больных МВ [9].

В отличие от зарубежных данных, где доминирующим микроорганизмом в группах детей и подростков является *Haemophilus influenzae* [4, 8, 10], по нашим данным, в аналогичной группе преобладает *S. aureus* (58,3 и 82,6 % соответственно), а у взрослых пациентов — *P. aeruginosa* (52,9 %), что согласуется с данными зарубежных исследователей [4, 8], т. е. с увеличением возраста пациента происходит смена доминирующего возбудителя, так же, как у пациентов с МВ.

Прочие выделенные микроорганизмы относились к порядку *Enterobacterales*, грибам (*C. albicans* и *Aspergillus spp.*), а также НГОБ, которые характеризуются видовым разнообразием, как и у пациентов с МВ [9].

Доминирующими ассоциациями с одинаковой частотой (10,9 %) оказались *P. aeruginosa* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans*. С той же частотой наблюдалась смешанная вирусно-бактериальная инфекция; в состав ассоциаций ее возбудителей вошли такие вирусы, как hAdV, hRV, SARS-CoV-2, hCoV, и это необходимо учитывать при диагностике и лечении инфекций респираторного тракта у пациентов с ПЦД.

В целом такие исследования весьма актуальны при данной патологии для определения причин обострения. Аналогичные исследования также активно проводятся при изучении МВ [9].

Заключение

Необходимо дальнейшее изучение микробиома у пациентов с ПЦД, выявление его особенностей, доминирующих ассоциаций, учет пускового фактора обострений и определение мер профилактики, необходимых для снижения их частоты. Особое внимание следует уделять регулярному динамическому микробиологическому мониторингу — не реже 1 раза в 3–6 мес., если обострение не возникает раньше. Это позволит своевременно установить этиологию респираторной инфекции и рационально подойти к выбору лечения, в т. ч. антибактериальными, противовирусными и антимикотическими препаратами.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.

2. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Cohen-Cymbarknoh M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of pseudomonas aeruginosa colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
6. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г. и др. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (4): 327–334. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p327/cm-ac-2017-t19-n4-p327.pdf>
7. Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. М.; 2021. Доступно на: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf
8. Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
9. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
10. Бурмистров Е.М., Краснослободцев К.Г., Аветисян Л.Р. и др. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496.

Поступила: 12.01.24

Принята к печати: 03.10.24

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–1093.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Cohen-Cymbarknoh M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of pseudomonas aeruginosa colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
6. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Zhukhovitskiy V.G. et al. [Use of the MALDI Biotyper system and the microbiological diagnosis algorithm for identification of non-fermenting bacteria isolated from respiratory tract in cystic fibrosis patients]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya*. 2017; 19 (4): 327–334. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/4/cm-ac-2017-t19-n4-p327/cm-ac-2017-t19-n4-p327.pdf> (in Russian).
7. Domonova E.A., Tvorogova M.G., Podkolzin A.T. et al. [Collection, transportation, storage of biological material for PCR diagnostics: methodological recommendations]. Moscow; 2021. Available at: https://prepcr.crie.ru/docs/Metodicheskie_Rekomendacii.pdf (in Russian).

8. Wijers C.D., Chmiel J.F., Gaston B.M. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2017; 14 (4): 392–406. DOI: 10.1177/1479972317694621.
9. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
10. Burmistrov E.M., Krasnoslobodtsev K.G., Avetisyan L.R. et al. [Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496 (in Russian).

Received: January 12, 2024

Accepted for publication: October 03, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Чернуха Марина Юрьевна – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499)193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (Scopus ID: 36737150600; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (Scopus ID: 36737150600; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Домблидес Эдвард Артурович – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: domblides@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7835-8891>)

Edward A. Dombldes, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: domblides@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7835-8891>)

Аветисян Лусине Ремуальдовна – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Lusine R. Avetisyan, Doctor of Medicine, head of the Laboratory of epidemiology of opportunistic infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (Scopus ID: 57189352251; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry

of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (Scopus ID: 57189352251; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Киян Татьяна Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Жуховицкий Владимир Григорьевич – к. м. н., заведующий лабораторией индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Vladimir G. Zhukhovitsky, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; Associate Professor, Department Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Laboratory Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 193-43-76; e-mail: zhukhovitsky@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-2446>)

Поляков Никита Борисович – научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Nikita B. Polyakov, Researcher, Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 190-74-22; e-mail: polyakovnb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-5815>)

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Elena I. Burtseva, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>)

Участие авторов

Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. — разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, редактирование текста, написание статьи

Домблидес Э.А. — дизайн бактериологических и вирусологических исследований, сбор и анализ данных, написание статьи

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Киян Т.А. — разработка концепции исследования, анализ данных, написание статьи

Жуховицкий В.Г., Поляков Н.Б. — идентификация микроорганизмов, анализ данных

Бурцева Е.И. — проведение вирусологического исследования, интерпретация и анализ полученных результатов

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

Authors Contribution

Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. — development of the design and concept of the study, data analysis, writing the article, text editing

Domblides E.A. — design of bacteriological and virological assays, data collection and analysis, writing the article

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kyian T.A. — development of the study concept, data analysis, writing the article

Zhukhovitsky V.G., Polyakov N.B. — identification of microorganisms, data analysis

Burtseva E.I. — conducting the virological assays, interpretation and analysis of the findings

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

Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде

Л.В.Шогенова

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

В последние годы возрастает интерес к медицинским газам для коррекции дыхательной недостаточности (ДН). Однако в Российской Федерации и в мире практически отсутствуют научные исследования возможностей комбинированной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представляющей собой сочетание неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) с термическим гелиоксом (t-He/O₂), оксидом азота (NO₂) и молекулярным водородом (H₂). Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности комплексного применения t-He/O₂, NO и H₂ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в постковидном периоде (ПКП). **Материалы и методы.** В рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены пациенты (n = 100: 52 мужчины, 48 женщин) с обострением ХОБЛ категории C и D по критериям Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2021–2023*), с гипоксемической, гиперкапнической ДН и ЛАГ, которые ранее, до госпитализации, перенесли COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), осложненный пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*). Пациенты, сходные по демографическим, клиническим, функциональным показателям, получавшие на фоне стандартной медикаментозной терапии НИВЛ в режиме двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме (*Biphasic Positive Airway Pressure – BiPAP S/T*) и кислород (O₂) для поддержания насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO₂) в диапазоне 95–97 % по GOLD (2021–2023), были распределены на 5 групп: пациенты 1-й (основной) группы (n = 22: 12 мужчин, 10 женщин) получали последовательно t-He/O₂, NO и H₂; 2-й (n = 20: 10 мужчин, 10 женщин) – t-He/O₂ и NO; 3-й (n = 20: 11 мужчин, 9 женщин) – t-He/O₂ и H₂; 4-й (n = 18: 10 мужчин, 8 женщин) – NO и H₂; 5-й (контрольной) (n = 20: 9 мужчин, 11 женщин) – только стандартную медикаментозную терапию, НИВЛ и O₂. Оценивались динамика клинического состояния пациентов, газообмена в легких, кислотно-щелочного равновесия, фракции сброса слева направо, показатели гемодинамики, толерантность к физической нагрузке (ТФН). **Результаты.** Продemonстрировано положительное и более эффективное влияние не только на клиническое состояние пациентов, но и на показатели газового состава артериальной крови, кислотно-щелочного равновесия и фракции внутрилегочного сброса крови, гемодинамики и ТФН по сравнению с таковыми у пациентов, получавших ингаляционную терапию медицинскими газами по отдельности и по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Комбинация t-He/O₂, NO и H₂ на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в ПКП, является безопасной и более эффективной по сравнению с терапией каждым медицинским газом отдельно. При комплексной терапии улучшается клиническое состояние больных, снижаются признаки гипоксемии и гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболические нарушения. Также отмечено повышение ТФН за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки кислорода к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, постковидный синдром, дыхательная недостаточность, термический гелиокс, оксид азота, молекулярный водород.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 209 от 28.06.21).

© Шогенова Л.В., 2025

Для цитирования: Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 359–369. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4653

Efficacy and safety of the combined use of medical gases in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period

Lyudmila V. Shogenova

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 interest in medical gases for the correction of respiratory failure (RF) has been growing over recent years. However, there are virtually no scientific studies of combination therapy for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is a combination of non-invasive ventilation (NIV) with thermal heliox (t-He/O₂), nitric oxide (NO) and molecular hydrogen (H₂), in the Russian Federation and in the world. **The aim** of the study was to investigate the efficacy and safety of the combined use of t-He/O₂, NO and H₂ in patients with exacerbation of COPD complicated by hypoxemic, hypercapnic RF and secondary pulmonary hypertension (PH) in the post-COVID period. **Methods.** The randomized, comparative, controlled, parallel-group, prospective study included 100 patients (52 men, 48 women) with exacerbation of COPD categories C and D according to the criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021 – 2023), with hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and PH, who had COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) complicated by pneumonia caused by SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) before the hospitalization. Patients with similar demographic, clinical, and functional parameters, who received, along with standard drug therapy, NIV in the spontaneous-forced biphasic positive airway pressure (BiPAP S/T) mode and oxygen (O₂) to maintain blood hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) in the range of 95–97% according to GOLD (2021 – 2023), were divided into 5 groups: patients of the 1st (main) group ($n = 22$: 12 men, 10 women) received t-He/O₂, NO, and H₂ sequentially; the 2nd group ($n = 20$: 10 men, 10 women) – t-He/O₂ and NO; the 3rd group ($n = 20$: 11 men, 9 women) – t-He/O₂ and H₂; the 4th group ($n = 18$: 10 men, 8 women) – NO and H₂; the 5th group (control) ($n = 20$: 9 men, 11 women) – only standard drug therapy, NIV and O₂. Changes in the clinical condition of the patients, gas exchange in the lungs, acid-base balance, left-to-right shunt fraction, hemodynamic parameters, and exercise tolerance (ET) were assessed. **Results.** Not only clinical condition of the patients, but also the arterial blood gas composition, acid-base balance and intrapulmonary blood shunt fraction, hemodynamics and ET were improved in the main group compared to those in patients who received inhalation therapy with medical gases separately and the control group. **Conclusion.** The combination of t-He/O₂, NO and H₂ combined with pathogenetic therapy and NIV in patients with exacerbation of COPD complicated by hypoxemic, hypercapnic DN and secondary PH in the post-COVID period is safe and more effective compared to administering each medical gas separately. The clinical condition of patients improves, signs of hypoxemia and hypercapnia, vascular endothelial dysfunction, and metabolic disorders are reduced with the combined therapy. An increase in ET was also noted due to the normalization of gas exchange in the lungs, increased oxygen delivery to tissues, a decrease in the shunt fraction, and restoration of metabolism.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, kidney syndrome, respiratory failure, thermal heliox, nitric oxide, molecular hydrogen

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The study design was approved by the ethics committees of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No.209 dated 28.06.21).

© Shogenova L.V., 2025

For citation: Shogenova L.V. Efficacy and safety of the combined use of medical gases in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 359–369 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4653

Пандемия COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), обусловила целый ряд вопросов по лечению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период обострения. При возникновении тяжелых осложнений и прогрессировании дыхательной недостаточности (ДН) у пациентов этой группы необходимы поиск и разработка новых методов лечения, расширяющих возможности терапии и профилактики.

При изучении и более широком применении медицинских газов – термического гелиокса (t-He/O₂), оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H₂) – в клинической практике в последние десятилетия создана терапевтическая платформа для их применения

у пациентов с ХОБЛ, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности комплексного применения t-He/O₂, NO и H₂ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (III группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения), в постковидном периоде (ПКП).

Материалы и методы

Проведено рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Обследованы 138 пациентов с обострением ХОБЛ

категории С и D по критериям Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2021–2023*), которые ранее, до госпитализации, перенесли COVID-19, осложненный пневмонией разной степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2. В ходе скринингового обследования (частота дыхательных движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2), артериальное давление (АД), компьютерная томография (КТ) легких, систолическое давление легочной артерии (СДЛА), рН артериальной крови, парциальное напряжение кислорода артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови ($PaCO_2$)) были отобраны 100 пациентов (52 мужчины, 48 женщин), соответствующих критериям включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ категории С и D по критериям GOLD (2021–2023);
- рН 7,25–7,35;
- гипоксемическая ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) / гиперкапническая ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) ДН при показателе фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) 21 %;
- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- СДЛА > 25 мм рт. ст.;
- документальное подтверждение перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 > 3 мес. до госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго < 10 баллов);
- СДЛА ≤ 25 мм рт. ст.;
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое АД < 90 мм рт. ст., ЧСС < 50 или > 160 в минуту);
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции на момент включения в исследование.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям GOLD, 2021–2023); респираторную поддержку (неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в режиме двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме (*Biphasic Positive Airway Pressure – BiPAP S / T*) 22–24 / 6–8 см вод. ст.); кислородотерапию через носовую канюлю; стандартную терапию по протоколу ведения пациентов с синдромом хронической усталости – физиотерапию и вспомогательную медикаментозную терапию (препараты, содержащие магний, витамины группы В и L-карнитин). Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы на 5 групп:

- 1-я (основная) группа ($n = 22$: 12 мужчин (средний возраст – $74,2 \pm 1,3$ года); 10 женщин (средний воз-

раст – $72,1 \pm 1,1$ года)); пациенты последовательно получали ингаляционную терапию медицинскими газами – t-He/O₂, NO и H₂;

- 2-я группа ($n = 20$: 10 мужчин (средний возраст – $72,5 \pm 1,2$ года); 10 женщин (средний возраст – $71,4 \pm 1,8$ года)); пациенты последовательно получали t-He/O₂ и NO;
- 3-я группа ($n = 20$: (11 мужчин, средний возраст – $77,1 \pm 1,8$ года); 9 женщин (средний возраст – $73,1 \pm 1,1$ года)); пациенты получали t-He/O₂ и H₂;
- 4-я группа ($n = 18$: 10 мужчин (средний возраст – $72,9 \pm 1,1$ года), 8 женщин (средний возраст – $73,8 \pm 1,2$ года)); пациенты получали NO и H₂;
- 5-я группа (контрольная) ($n = 20$: 9 мужчин (средний возраст – $78,1 \pm 1,2$ года); 11 женщин (средний возраст – $77,1 \pm 1,4$ года)); пациенты получали только стандартную медикаментозную терапию, НИВЛ и кислородотерапию.

У больных отмечены сходные антропометрические (возраст, пол, масса тела, рост), клинические и функциональные показатели (табл. 1).

На рис. 1 представлены данные о степени поражения легких в острый период COVID-19 (согласно анализу архивных данных КТ легких, предоставленных пациентами).

Исходно у всех пациентов выявлены признаки тяжелой гипоксемической и гиперкапнической ДН с резко выраженными обструктивными нарушениями и вторичной ЛАГ. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Терапия термическим гелиоксом проводилась в течение 20 мин в день при температуре смеси 55–60 °С. Концентрация кислорода и гелия в смеси подбиралась индивидуально для поддержания SpO_2 в диапазоне 97–98 % на аппарате «Rapin-Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Терапия оксидом азота проводилась 90 мин в день в дозе 80 ppm через носовую канюлю, соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (Акционерное общество «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ», Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия).

Терапия молекулярным водородом проводилась 90 мин в день через носовую канюлю, соединенную с аппаратом *Suisonia* (Япония).

Респираторная поддержка проводилась в режиме BiPAP S/T с параметрами в пределах 20–24 / 4–6 см вод. ст. на аппарате *Prisma 25 S/T* (*Löwenstein Medical*, Германия).

Длительная кислородотерапия проводилась через лицевую маску с гипероксической газовой смесью, $FiO_2 > 24$ %, скорость – 1–6 л / мин в течение 15–24 ч в день для поддержания $SaO_2 \geq 90$ % (GOLD, 2021–2023).

Для оценки эффективности терапии ежедневно до начала ингаляции и после окончания исследуемой терапии изучалось клиническое состояние пациентов (ЧДД, ЧСС, показатели пульсоксиметрии). В 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни после ингаляционной терапии выполнялся отбор проб артериальной крови.

Таблица 1
Характеристика пациентов в исследуемых группах: исходные значения антропометрических показателей и индекса курения; Me (Q25; Q75)

Table 1
Characteristics of patients in the study groups: baseline values of anthropometric parameters and smoking index; Me (Q25; Q75)

Показатель	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 18)	5-я группа (n = 20)	p
	Ингаляционная терапия медицинскими газами					
	t-He/O ₂ + NO + H ₂	t-He/O ₂ + NO	t-He/O ₂ + H ₂	NO + H ₂	контроль	
	стандартная медикаментозная терапия (GOLD, 2021–2023) + НИВЛ в режиме BiPAP S / T > 15 ч в сутки + ДКТ > 15 ч в сутки					
Возраст, годы	70 (67; 74)	68 (59; 73)	70 (64; 74)	70 (66; 73)	74 (70; 77)	p < 0,05
Пол:						
• мужской	17	14	12	11	13	p < 0,05
• женский	5	6	8	7	7	
Рост, см	165,3 (158,5; 170,2)	169,7 (165,4; 174,7)	170,2 (168,1; 174,5)	168,5 (166,7; 173,1)	167,54 (165,7; 172,2)	p < 0,05
Масса тела, кг	68,72 (63,4; 75,2)	71,4 (67,9; 74,8)	69,8 (64,5; 75,8)	71,5 (65,1; 79,2)	70,1 (63,8; 79,3)	p > 0,05
Индекс массы тела, кг / м ²	26 (21; 27)	26 (21; 27)	25 (19; 28)	26 (20; 27)	25 (21; 27)	p > 0,05
Индекс курения, пачко-лет	42,4 (37,5; 8,7)	45,2 (37,9; 48,4)	35,7 (31,7; 43,8)	34,3 (30,2; 39,5)	38,6 (34,2; 44,5)	p < 0,05

Примечание: t-He/O₂ – термический гелиокс; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; BiPAP S / T (Biphasic Positive Airway Pressure) – режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме; ДКТ – длительная кислородная терапия; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких

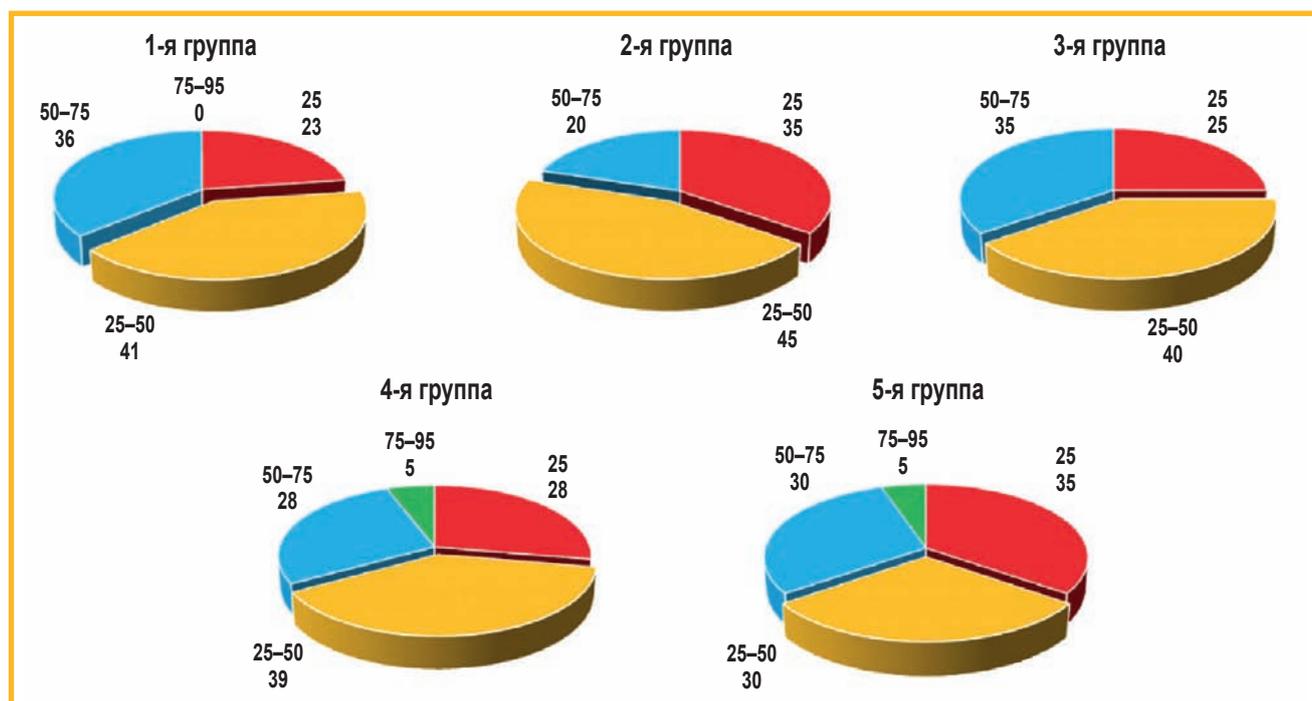


Рис. 1. Степень поражения легких по данным компьютерной томографии в острый период COVID-19; %
 Figure 1. The degree of lung damage according to computed tomography data in the acute period of COVID-19; %

В 1, 7 и 14-й дни выполнялись спирометрия, эхокардиография, исследование функционального состояния сосудов, 6-минутный шаговый тест (6-МШТ).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Результаты

Динамика клинического состояния пациентов. Исходно у всех пациентов отмечалось тахипноэ. В среднем ЧДД составляла 23 в минуту, при этом различий между группами по этому показателю не отмечалось. В 6, 10

Таблица 2
Общая клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование; Me (Q_{25} ; Q_{75})

Table 2
General clinical characteristics of patients at baseline; Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 20)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 18)	5-я группа (n = 20)	p
	t-He/O ₂ + NO и H ₂	t-He/O ₂ + NO	t-He/O ₂ + H ₂	NO + H ₂	контроль	
	стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023) + НИВЛ в режиме ViPAP S / T > 15 ч в сутки + ДКТ > 15 ч в сутки					
ЧДД, в минуту	22 (21; 23)	23 (22; 23)	21 (21; 23)	23 (22; 23)	22 (22; 23)	p > 0,05
ЧСС, в минуту	89 (87; 99)	87 (85; 93)	90 (88; 98)	89 (87; 99)	89 (87; 99)	p > 0,05
Оценка по шкале Борга, баллы	8 (6; 9)	8 (5; 9)	7 (5; 8)	8 (6; 8)	9 (6; 8)	p > 0,05
SpO ₂ , %	79 (78; 80)	73 (67; 79)	78 (73; 80)	78 (71; 80)	77 (66; 79)	p < 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	47 (45; 50)	48 (45; 53)	52 (45; 55)	51 (47; 53)	52 (49; 55)	p < 0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	54 (49; 57)	50 (47; 55)	54 (52; 55)	54 (48; 55)	53 (48; 56)	p > 0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	57 (54; 58)	57 (54; 59)	59 (56; 65)	60 (58; 62)	57 (53; 61)	p < 0,05
ЖЕЛ, %	47 (45; 51)	45 (41; 48)	48 (46; 53)	49 (45; 52)	50 (48; 52)	p < 0,05
ОФВ ₁ , %	35 (33; 42)	31 (25; 35)	31 (27; 34)	30 (27; 38)	33 (28; 36)	p < 0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	51 (47; 56)	54 (49; 57)	50 (47; 50)	48 (48; 52)	35 (33; 43)	p > 0,05
МОС _{75%} , %	32 (31; 36)	37 (24; 46)	26 (28; 39)	25 (22; 37)	29 (24; 36)	p < 0,05
МОС _{25%} , %	26 (21; 33)	22 (17; 35)	28 (24; 35)	26 (21; 31)	20 (16; 25)	p < 0,05

Примечание: t-He/O₂ – термический гелиокс; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ViPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) – режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме; ДКТ – длительная кислородная терапия; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; SrO₂ – насыщение крови кислородом; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; парциальное напряжение; PaO₂ – кислорода в артериальной крови, PaCO₂ – углекислого газа в артериальной крови; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС_{75%} – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; МОС_{25%} – максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ.



Рис. 2. Дизайн исследования

Примечание: t-He/O₂ – термический гелиокс; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ViPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) – режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких.

Figure 2. Study design

и 14-й дни наблюдения наименьшая ЧДД отмечена в 1-й группе (t-He/O₂ + NO + H₂) и составила 19 ± 2, 17 ± 1 и 16 ± 1 в минуту. Других различий между группами не отмечено.

Динамика парциального давления кислорода в артериальной крови. Исходно по этому показателю группы не различались, а среднее PaO₂ во всей выборке исследования составляло 53,3 ± 2,7 мм рт. ст. Во 2-й день наблюдалось увеличение PaO₂, но в 5-й (контрольной) группе оно было менее выраженным, чем в группах, в которых в ингаляционную терапию был включен t-He/O₂: PaO₂ увеличилось до 54,8 ± 4,4 мм рт. ст. в 5-й группе и до 60,0 ± 5,3 мм рт. ст. – в 1-й группе, до 57,4 ± 5,9 мм рт. ст. – во 2-й группе и до 58,8 ± 4,4 мм рт. ст. – в 3-й группе (*p* < 0,05). Выявленные различия сохранялись до 14-го дня включительно. В 14-й день PaO₂ составило 80,5 ± 2,7 мм рт. ст. в 1-й группе, 78,5 ± 2,6 мм рт. ст. – во 2-й группе и 78,2 ± 3,0 мм рт. ст. – в 3-й группе, что было статистически значимо выше, чем в 4-й и 5-й группах (72,9 ± 5,3 и 68,5 ± 4,3 мм рт. ст. соответственно; *p* < 0,05) (рис. 3).

Динамика парциального давления углекислого газа в артериальной крови. Исходно средние значения PaCO₂ были сопоставимы во всех группах. Во 2-й день наблюдения снижение среднего значения PaCO₂ в 4-й группе (NO + H₂) было менее выраженным, чем в 1-й группе (t-He/O₂ + NO + H₂) на 6 ± 3 % (с 60,3 ±

3,6 до 56,7 ± 3,4 мм рт. ст.) в 4-й и 1-й группах. И это различие было значимым (*p* < 0,05). В 3-й и 6-й дни терапии среднее значение PaCO₂ в 4-й и 5-й группах (NO + H₂ и контрольная группа) было достоверно выше по сравнению со значениями во всех группах, в которых пациенты получали t-He/O₂: в 1-й (t-He/O₂ + NO + H₂), 2-й (t-He/O₂ + NO) и 3-й (t-He/O₂ + H₂) группах. В 1-й (t-He/O₂ + NO + H₂) и 2-й (t-He/O₂ + NO) группах снижение уровня PaCO₂ продолжалось до 6-го дня включительно и составляло в среднем 8 ± 2 %, в остальных группах выраженное снижение наблюдалось только до 3-го дня. В 10-й и 14-й дни различий между группами не отмечено (рис. 4).

Динамика концентрации гидрокарбонат-ионов в артериальной крови. Исходно средние значения концентрации HCO₃⁻ в 1, 4 и 5-й (контрольной) группах были сопоставимы, среднее значение показателя в этих 3 группах составляло 33,1 ± 3,2 ммоль / л. Во 2-й и 3-й группах средняя исходная концентрация HCO₃⁻ была статистически значимо ниже и составляла 29,9 ± 0,8 и 31,6 ± 0,8 ммоль / л соответственно (*p* < 0,05). В ходе наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое снижение HCO₃⁻ (*p* < 0,05). Во 2-й и 3-й группах средняя концентрация HCO₃⁻ достигла референсного значения во 2-й день наблюдения, после чего снижение продолжилось до 14-го дня включительно и снизилась менее нижнего предела референсного интервала.

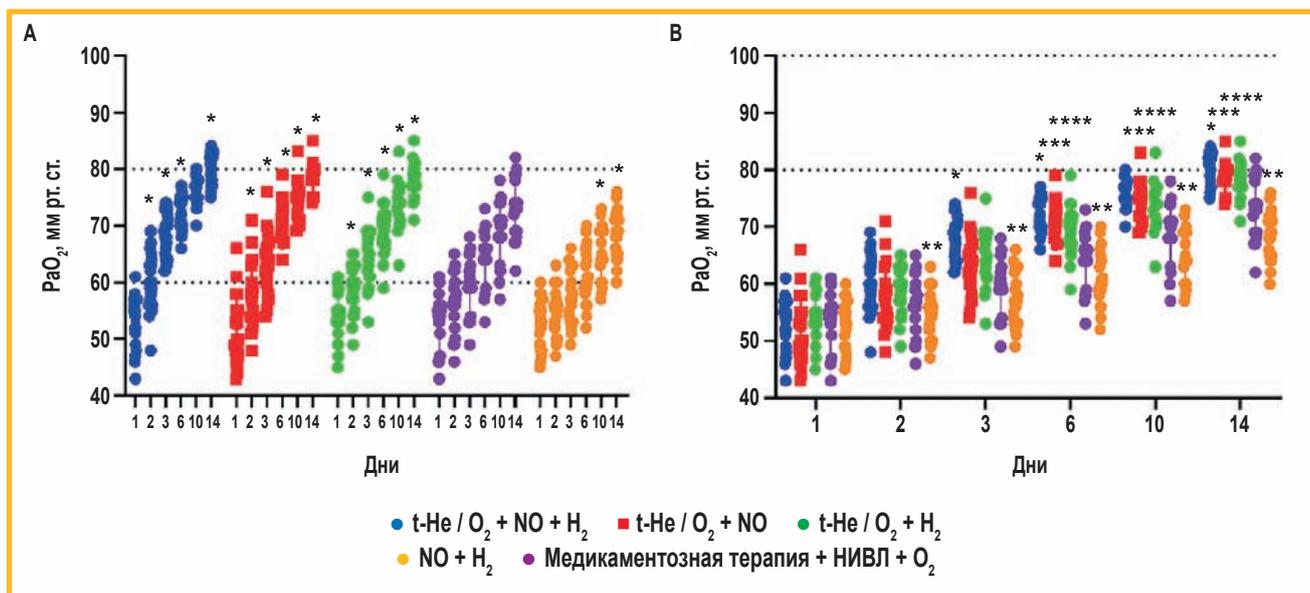


Рис. 3. Динамика парциального давления кислорода в артериальной крови (1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни): А – внутрigrupповое сравнение, * – каждый последующий день по сравнению с днем предыдущего измерения (*p* < 0,05); В – межгрупповое сравнение на 2-й день: ** – медикамент + НИВЛ + O₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO + H₂; на 3-й день: * – t-He/O₂ + NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO, NO + H₂, медикамент + НИВЛ + O₂, ** – медикамент + НИВЛ + O₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO, t-He/O₂ + H₂; на 6, 10 и 14-й дни: * – t-He/O₂ + NO + H₂ по сравнению с NO + H₂, медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂, *** – t-He/O₂ + NO по сравнению с NO + H₂, медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂, ** – медикамент + НИВЛ + O₂ по сравнению с t-He/O₂ + H₂ (*p* < 0,05); **** – NO + H₂ в сравнении с группой контроля (медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂) на 10-й и 14-й день.

Примечание: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; t-He/O₂ – термический гелиокс; O₂ – кислород; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Figure 3. Changes in the partial pressure of oxygen in arterial blood (days 1, 2, 3, 6, 10 and 14): A – intragroup comparison, * – each subsequent day compared to the day of the previous measurement (*p* < 0,05); B – intergroup comparison on day 2: ** – drug + NIV + O₂ compared to t-He/O₂ + NO + H₂; on day 3: * – t-He/O₂ + NO + H₂ compared to t-He/O₂ + NO, NO + H₂, drug + NIV + O₂, ** – drug + NIV + O₂ compared to t-He/O₂ + NO, t-He/O₂ + H₂; on days 6, 10 and 14: ** – t-He/O₂ + NO + H₂ compared to NO + H₂, drug + NIV + O₂, *** – t-He/O₂ + NO compared to NO + H₂, drug + NIV + O₂, ** – drug + NIV + O₂ compared to t-He/O₂ + H₂ (*p* < 0,05); **** – NO + H₂ compared to the control group (drug therapy + NIVL + O₂) on the days 10 and 14.

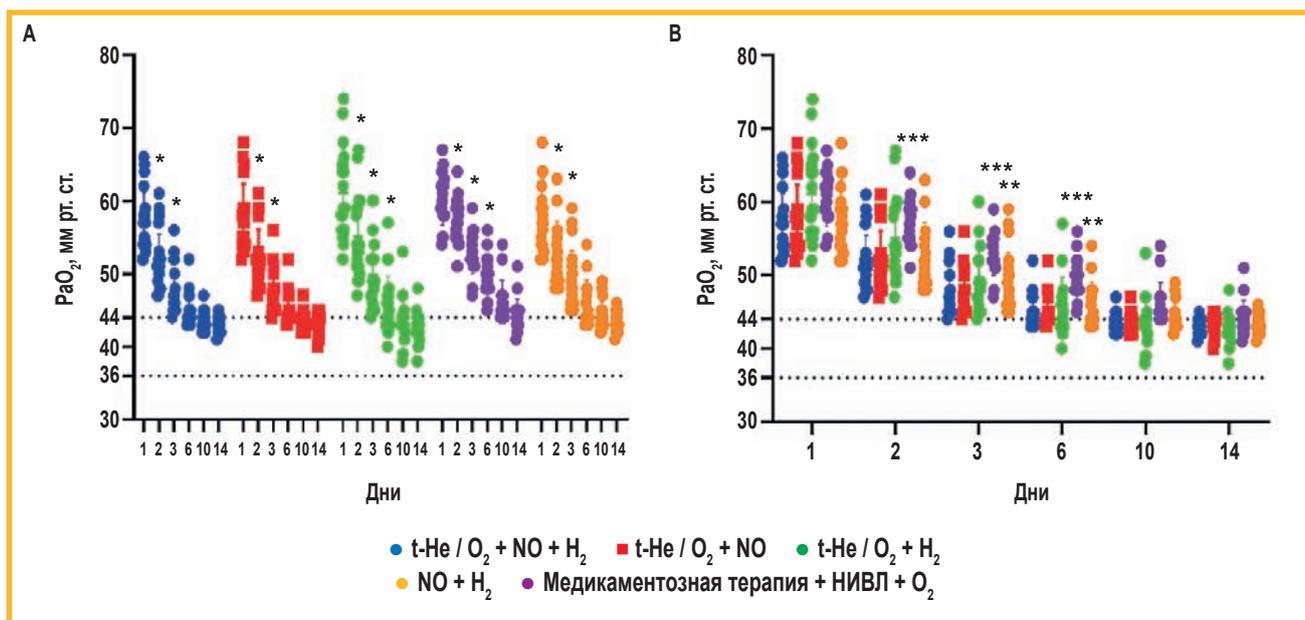


Рис. 4. Динамика парциального давления углекислого газа в артериальной крови: 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни: А – внутригрупповое сравнение; * – каждый последующий день по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); В – межгрупповое сравнение в 1-й день: * – t-He/O₂ + NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + H₂; во 2-й день: * – t-He/O₂ + NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + H₂, NO + H₂, *** – NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO, медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂; в 3-й и 6-й дни: *** – NO + H₂ и ** – медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂ по сравнению с остальными группами, *** – NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO, медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂ ($p < 0,05$)

Примечание: PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; t-He/O₂ – термический гелиокс; O₂ – кислород; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Figure 4. Changes in the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood: days 1, 2, 3, 6, 10 and 14: A – intragroup comparison; * – each subsequent day compared to the day of the previous measurement ($p < 0.05$); B – intergroup comparison on day 1: * – t-He/O₂ + NO + H₂ compared to t-He/O₂ + H₂; on day 2: * – t-He/O₂ + NO + H₂ compared to t-He/O₂ + H₂, NO + H₂, *** – NO + H₂ compared to t-He/O₂ + NO, drug + NIV + O₂; on days 3 and 6: *** – NO + H₂ and ** – drug + NIV + O₂ compared to other groups, *** – NO + H₂ compared to t-He/O₂ + NO, drug + NIV + O₂ ($p < 0.05$)

В 1-й группе референсное значение было достигнуто в 3-й день наблюдения, а в 4-й и 5-й (контрольной) группах – только на 6-й день исследования. В 4-й и 5-й (контрольной) группах во всех контрольных точках среднее значение показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в остальных группах.

Динамика концентрации лактата в артериальной крови. Исходно все группы были сопоставимы по концентрации лактата в артериальной крови. На 2-й день отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение этого показателя в 5-й (контрольной) группе, которое сохранялось на 3-й день. Кроме того, на 3-й день выявлено различие между 1-й (t-He/O₂ + NO + H₂) и 4-й (NO + H₂) группами: средние значения показателя составили $0,53 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,3$ ммоль / л соответственно. К 6-му дню уровень лактата в артериальной крови сравнялся во всех группах и не различался до конца наблюдения.

Динамика фракции внутрилегочного сброса крови. Исходно группы отличались друг от друга по этому показателю: в 1-й группе (t-He/O₂ + NO + H₂) среднее значение фракции сброса было ниже, чем в остальных группах, и составляло $21,3 \pm 5,2$ %. Во всех группах отмечалось статистически значимое снижение коэффициента фракции внутрилегочного сброса крови справа налево (Q_s / Q_t) ($p < 0,05$), однако в 5-й группе (медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂) оно было менее выраженным. В этой группе во всех контроль-

ных точках средние значения показателя во 2, 3, 6, 10 и 14-й дни составляли 17 ± 3 , 18 ± 4 , 19 ± 7 , 23 ± 7 и 26 ± 10 % соответственно (рис. 5).

Динамика систолического давления в легочной артерии. Исходно средние значения СДЛА во всех группах были повышены относительно референсного интервала, наибольшее среднее значение зафиксировано в 5-й группе (контроль), составившее $54,0 \pm 4,5$ мм рт. ст. В течение наблюдения показатель достоверно снижался во всех группах в среднем на 12 %_{исх.} при каждом последующем измерении. Между группами различий на 7-й и 14-й дни не отмечено.

Динамика индекса отражения пульсовой волны. Исходно все группы были сопоставимы по среднему значению индекса отражения (*Reflection Index* – RI). За время наблюдения во всех группах отмечено статистически значимое увеличение RI, однако в 1-й (t-He/O₂ + NO + H₂) и 2-й (t-He/O₂ + NO) группах увеличение среднего значения RI было более выраженным – от $41,0 \pm 3,8$ до $66,3 \pm 5,2$ % и от $42,1 \pm 2,5$ до $64,4 \pm 5,0$ % соответственно, что статистически значимо отличалось от динамики показателя в 3, 4 и 5-й группах, где он увеличился с $41,4 \pm 2,4$ до $56,4 \pm 5,9$ %, с $42,2 \pm 2,1$ до $54,3 \pm 2,3$ и с $41,7 \pm 2,3$ до $52,1 \pm 2,4$ % соответственно ($p < 0,05$).

Динамика индекса ригидности сосудов. Исходно в 1-й группе (t-He/O₂ + NO + H₂) среднее значение индекса ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) было статистически значимо ниже, а в 5-й (контрольной)

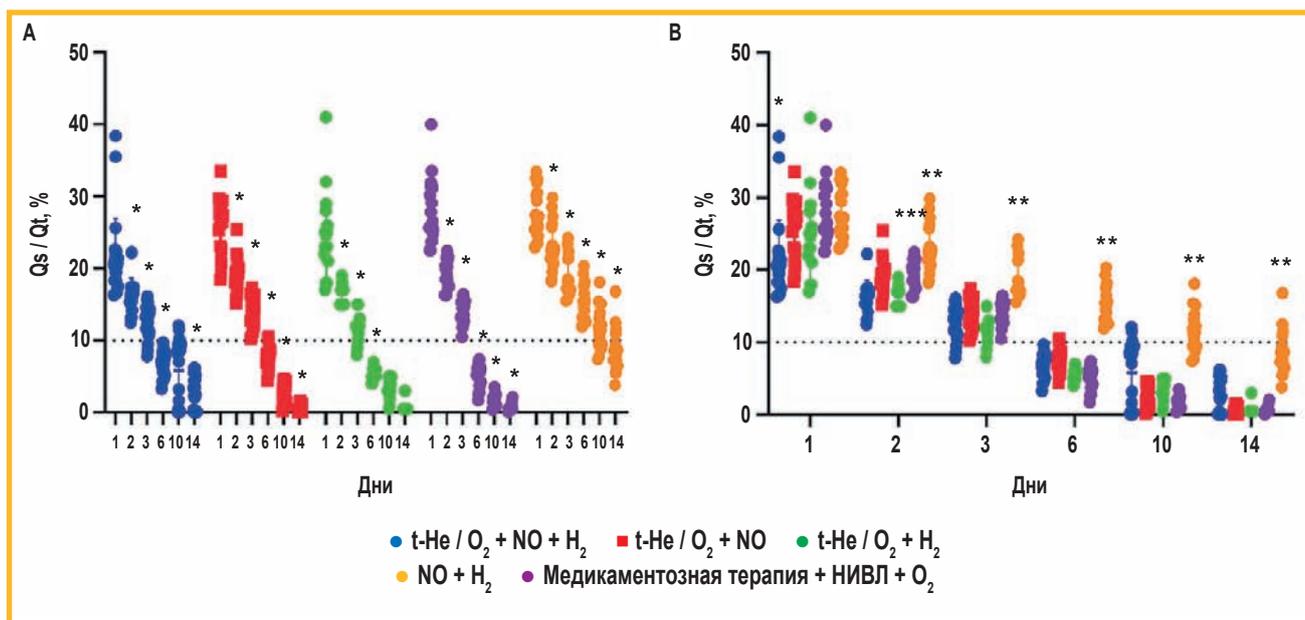


Рис. 5. Динамика фракции внутрилегочного сброса крови: 1, 2, 3, 6, 10 и 14-й дни; А – внутригрупповое сравнение, * – каждый последующий день по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); В – межгрупповое сравнение в 1-й день: * – t-He/O₂ + NO + H₂ по сравнению со всеми остальными группами; во 2-й день: *** – NO + H₂ по сравнению с t-He/O₂ + NO + H₂, t-He/O₂ + NO, t-He/O₂ + H₂, ** – медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂ по сравнению со всеми остальными группами и в 3, 6, 10 и 14-й дни: ** – медикаментозная терапия + НИВЛ + O₂ по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,05$).
Примечание: Qs / Qt – фракция внутрилегочного сброса крови справа налево; t-He/O₂ – термический гелиокс; O₂ – кислород; NO₂ – оксид азота; H₂ – молекулярный водород; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Figure 4. Changes in the intrapulmonary shunt fraction: days 1, 2, 3, 6, 10 and 14; A – intragroup comparison, * – each subsequent day compared to the day of the previous measurement ($p < 0.05$); B – intergroup comparison on day 1: * – t-He/O₂ + NO + H₂ compared to all other groups; on day 2: *** – NO + H₂ compared to t-He/O₂ + NO + H₂, t-He/O₂ + NO, t-He/O₂ + H₂, ** – drug + NIV + O₂ compared to all other groups and on days 3, 6, 10 and 14: ** – drug + NIV + O₂ compared to all other groups ($p < 0.05$)

группе, напротив, статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в остальных группах. Это различие сохранялось на протяжении всего наблюдения до 14-го дня включительно. Кроме этого, на 14-й день отмечено, что в 4-й группе (NO + H₂) снижение этого показателя было менее выраженным, чем во 2-й и 3-й группах, где помимо t-He/O₂, применялись соответственно NO и H₂. Во всех группах при каждом последующем измерении (в 7-й и 14-й дни) наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение SI: на 55 ± 8 и 52 ± 14 , 38 ± 11 и 50 ± 10 , 38 ± 9 и 49 ± 9 , 27 ± 7 и 33 ± 9 , 23 ± 8 и 22 ± 6 м / с в 1-й (t-He/O₂ + NO + H₂), 2-й (t-He/O₂ + NO), 3-й (t-He/O₂ + H₂), 4-й (NO + H₂) группах сравнения и контрольной группе соответственно.

Динамика дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного шагового теста. В 1-й день дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, была сопоставима у всех пациентов и в среднем составляла $255,0 \pm 9,7$ м, но к концу исследования этот показатель значительно возрос, но не достиг референсного уровня ни у одного пациента. Различия между группами было отмечено только на 7-й день: в 1-й группе (t-He/O₂ + NO + H₂) этот показатель был больше, чем в 3-й группе (t-He/O₂ + H₂), 4-й группе (NO + H₂) и 5-й группе (контрольной): $431,6 \pm 38,7$ м по сравнению с $219,4 \pm 53$ до $410,2 \pm 19,5$, $389,6 \pm 22,8$ м соответственно. Несмотря на то, что между 2-й группой (t-He/O₂ + NO) и другими группами не было статистически значимых отличий, в ней так же, как и в 1-й группе (t-He/O₂ +

NO + H₂), отмечена тенденция к увеличению среднего значения данного показателя.

Таким образом, комбинация t-He/O₂, NO и H₂ на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ в ПКП, является безопасной и более эффективной по сравнению с группами пациентов, получавших каждый медицинский газ отдельно. При комплексной терапии отмечено улучшение клинического состояния больных, снижение признаков гипоксемии, гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболических нарушений, повышение ТФН за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки кислорода к тканям, снижения фракции шунта, восстановления метаболизма.

Обсуждение

Коронавирусная инфекция 2019 г., которая впервые появилась > 4 лет назад, по-прежнему представляет серьезную общественную угрозу. COVID-19 вызывает тяжелые клинические симптомы у пациентов с фоновыми хроническими респираторными заболеваниями [1, 2].

После госпитализации по поводу COVID-19 и выписки из стационара основными причинами госпитализации пациентов с ХОБЛ являются прогрессирующая ДН и респираторный дистресс-синдром [3]. К сожалению, у этих пациентов кислородотерапия

и НИВЛ малоэффективны. Для поддержания адекватного газообмена им требуется кислород в высокой концентрации, что усугубляет кислород-индуцированную гиперкапнию.

С целью улучшения результатов лечения и достижения терапевтической цели, а именно — обеспечения адекватного газообмена, улучшения гемодинамики, компенсации полиорганной недостаточности, развившейся вследствие «цитокинового шторма» с повышением уровня цитокинов в сыворотке крови, восстановления поврежденных участков легких и других внутренних органов, минимизации потребности в респираторной поддержке с положительным давлением и осложнений кислородотерапии, применяется комбинированная терапия медицинскими газами — термическим гелиоксом, оксидом азота и молекулярным водородом. Терапия медицинскими газами — альтернативная и многообещающая терапевтическая стратегия при гипоксии в ПКП.

Термический гелиокс

Впервые t-He/O₂ был успешно применен в лечении ДН у пациентки с системной красной волчанкой в 2000 г. Более 23 лет на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» успешно применяется t-He/O₂ в клинической практике для лечения ДН у пациентов с ХОБЛ.

В рекомендациях академика А.Г.Чучалина, озвученных в лекции «Пневмония-2020», при описании методов терапии тяжелой пневмонии указано, что t-He/O₂ является эффективным методом лечения ДН* как на начальной стадии, так и у пациентов с тяжелой ДН, в т. ч. у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Потенциал применения t-He/O₂ у пациентов с COVID-19 был впервые описан в отчете о клиническом случае респираторной инфекции у младенца, связанной с коронавирусом человека ОС43 (*Human coronavirus* ОС43), вирусом из семейства коронавирусов, представителя вида *Betacoronavirus*-1. Состояние младенца было осложнено тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и тяжелой острой обструкцией дыхательных путей. Вдыхание гелиокса через высокопоточную назальную канюлю, обеспечивающую высокую концентрацию кислорода и постоянное давление, незамедлительно привело к значительным изменениям в состоянии младенца. Наблюдалось улучшение общего состояния и состояния респираторной системы. Применение гелиокса позволило не только стабилизировать состояние пациента, но и избежать интубации и проведения ИВЛ [4].

В 2019 г. на базе реанимационного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

успешно применялся t-He/O₂ у пациентов с тяжелой ДН с признаками ОРДС на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Ни один пациент, которому проводилась ингаляция t-He/O₂, на фоне стандартной медикаментозной терапии не был переведен на ИВЛ, летальных исходов не наблюдалось, все пациенты были выписаны домой. Доказано, что при включении t-He/O₂ в стандартную терапию инфекции, вызванной SARS-CoV-2, сочетающейся с КТ-признаками пневмонии (КТ2, КТ3) и острой ДН, улучшается газообмен, ускоряется элиминация вируса и опосредованно усиливается противовоспалительный эффект [5]. Впервые установлено, что на фоне t-He/O₂ снижается вирусная нагрузка, активируется синтез антител к иммуноглобулину (Ig) класса G и снижается синтез антител класса IgM, т. е. возникает эффект «термовакцинации», повышается эффективность лечения и снижаются уровни маркеров воспаления [6]. Этот опыт применен у пациентов с обострением ХОБЛ с постковидным синдромом (ПКС).

Оксид азота

NO играет важнейшую роль в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах и предотвращении образования тромбов. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения. Это локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока [7], что указывает на возможность клинического применения ингаляционного NO у пациентов с ПКС и гипоксемией [8, 9]. Кроме этого, благодаря своему потенциальному противовирусному, противовоспалительному и мягкому бронходилатирующему действию NO также может быть потенциально эффективен при лечении гипоксической и гиперкапнической ДН при обострении ХОБЛ в ПКП.

Учитывая личный опыт применения высоких доз NO у пациентов с ХОБЛ, в качестве терапевтической использовали концентрацию NO 80 ppm, это была максимальная концентрация, которую можно было получить на используемой модели аппарата «Тианокс». Терапия была безопасна и эффективна. Клинически значимых осложнений у пациентов исследуемой группы не наблюдалось.

Молекулярный водород

Первое многоцентровое клиническое исследования по применению H₂ проводилось в Китае. В исследовании приняли участие 90 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 7 больниц Китая. Пациенты получали ингаляционный водородно-кислородной смеси (66 % водорода; 33 % кислорода) через назальную канюлю 6 л / мин ежедневно до выписки. На фоне этой терапии быстро снижалась тяжесть заболевания, уменьшались одышка, кашель и дискомфорт в груди, увеличивалось насыщение крови кислородом.

* Хрипун А.И., Чучалин А.Г., Никонов Е.Л. и др. Пневмония-2020. Лекция. Доступно на: https://vk.com/video-64115009_456239395?to=L3pZGVvLTY0MTE1MDA5XzQ1NjIzOTM5NT8-

По результатам исследования *W.J. Guan* подтверждена эффективность и безопасность вдыхания водородно-кислородной смеси у пациентов с COVID-19 [10, 11].

По результатам собственных исследований в составе рабочей группы доказаны безопасность и высокая эффективность H_2 [12]. На фоне ингаляций H_2 пациентов с ПКС отмечена положительная динамика: снизились маркеры воспаления в крови, улучшились реологические свойства крови, восстановился метаболизм лактата, снизилась фракция Q_s / Q_t , уменьшились проявления скрытой гипоксемии, снизилась степень эндотелиальной дисфункции сосудов и повысилась ТФН.

Применение H_2 при скорости потока 2 л / мин и концентрации от 0,1 до 0,3 об.% у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН, вторичной ЛАГ, было безопасным и эффективным и не сопровождалось никакими побочными эффектами. Наблюдались уменьшение выраженности признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижение SI) и увеличение RI), нормализация метаболизма (нормализация концентрации HCO_3^- , лактата в артериальной крови) и повышение ТФН.

Исходно в исследовании у всех пациентов присутствовали признаки гипоксемии, но степень изменений показателей кислотно-щелочного равновесия, оксигенации крови не соответствовала субъективной оценке пациентами своего состояния. Симптомы обострения ХОБЛ на фоне перенесенной ранее инфекции были замаскированы последствиями COVID-19, поэтому правильная терапия была назначена с запозданием, а пациенты не были своевременно госпитализированы в стационар.

При сравнении результатов лечения у пациентов 5 исследуемых групп отмечено, что комбинация 3 медицинских газов ($t\text{-He}/O_2 + NO + H_2$) была более эффективна по сравнению с терапией в контрольной группе и комбинациями 2 медицинских газов ($t\text{-He}/O_2 + NO$, $t\text{-He}/O_2 + H_2$ и $NO + H_2$). По-видимому, это связано с улучшением показателей оксигенации крови (PaO_2 , SpO_2) и доставки кислорода к тканям, нормализацией метаболизма (нормализация концентрации HCO_3^- и лактата в крови), улучшением функционального состояния сердца (СДЛА), восстановлением Q_s / Q_t , уменьшением признаков эндотелиальной дисфункции сосудов (снижением SI и увеличением RI), что способствовало повышению ТФН. Лучший эффект в этой группе, по-видимому, связан с возможностью одновременно воздействовать на все патофизиологические механизмы развития ДН у пациентов с ХОБЛ и ПКС.

Терапевтический потенциал $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинация связан с инактивацией микроорганизмов, противовоспалительным действием, модуляцией иммунной системы, улучшением микроциркуляции, стимуляцией кислородного обмена и повышением насыщенности тканей кислородом. Однако $t\text{-He}/O_2$, NO, H_2 и их комбинация не могут быть использованы для лечения основного заболевания, поэтому их следует использовать только в качестве вспомогательного

средства для уменьшения сопротивления дыхательных путей, улучшения транспорта кислорода и коррекции метаболических нарушений [13]. Тем самым комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 является «мостиком» до момента проведения окончательной терапии, направленной на устранение этиологических факторов.

Заключение

Комбинация $t\text{-He}/O_2$, NO и H_2 на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, в ПКП является безопасной и более эффективной по сравнению с таковой у пациентов, получавших каждый медицинский газ отдельно. Благодаря комплексной терапии отмечено улучшение клинического состояния больных, уменьшение признаков гипоксемии и гиперкапнии, эндотелиальной дисфункции сосудов, метаболических нарушений, повышение ТФН за счет нормализации газообмена в легких, повышения доставки кислорода к тканям, снижения фракции шунта и восстановления метаболизма.

Список сокращений

ДКТ — длительная кислородная терапия
 ДН — дыхательная недостаточность
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КТ — компьютерная томография
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 $MO_{C_{25}}$ — максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ
 $MO_{C_{75}}$ — максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ
 НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
 OFV_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПКС — постковидный синдром
 ПКП — постковидный период
 СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
 ТФН — толерантность к физической нагрузке (ФЖЕЛ) — форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 BiPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) — режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме
 FiO_2 фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси
 GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких
 Ig — иммуноглобулин
 NO_2 — оксид азота
 O_2 — кислород
 Q_s / Q_t — фракция внутрилегочного сброса крови справа налево
 RI (*Reflection Index*) — индекс отражения

SI (*Stiffness Index*) – индекс ригидности сосудов
 SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом
 SpO₂ – насыщение крови кислородом
 t-He/O₂ – термический гелиокс
 H₂ – молекулярный водород
 PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
 PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

Литература

- Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022; 28 (8): 1706–1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
- Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1915–1951. DOI: 10.1002/jmv.25889.
- Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И. и др. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543.
- Morgan S.E., Vukin K., Mosakowski S. et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir. Care.* 2014; 59 (11): e166–170. DOI: 10.4187/respcare.02728.
- Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник РАМН.* 2020; 75 (5S): 353–362. DOI: 10.15690/vramn1412.
- Варфоломеев С.Д., Журавель С.В., Панин А.А. и др. Термовакцинация – термогелиокс как стимулятор иммунного ответа. Кинетика синтеза антител и С-реактивного белка при коронавирусной инфекции. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни.* 2021; 496 (1): 94–98. DOI: 10.31857/S2686738921010248.
- Ignarro L.J. Nitric Oxide. Reference module in biomedical sciences. Amsterdam: Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00245-2.
- American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2000; 106 (2, Pt 1): 344–345. DOI: 10.1542/peds.106.2.344.
- Wright R.O., Lewander W.J., Woolf A.D. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34 (5): 646–656. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70167-8.
- Klings E.S. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): epidemiology, pathogenesis, and diagnostic evaluation in adults. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/8262/print> [Accessed: 25.01.24].
- Davidson D., Barefield E.S., Kattwinkel J. et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1999; 104 (2, Pt 1): 231–236. DOI: 10.1542/peds.104.2.231.
- 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.
- Malmros C., Blomquist S., Dahm P. et al. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (5): 845–849. DOI: 10.1097/00003246-199605000-00019.

Поступила: 29.11.24

Принята к печати: 17.03.25

Reference

- Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022; 28 (8): 1706–1714. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
- Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1915–1951. DOI: 10.1002/jmv.25889.
- Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I. et al. [Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543 (in Russian).
- Morgan S.E., Vukin K., Mosakowski S. et al. Use of heliox delivered via high-flow nasal cannula to treat an infant with coronavirus-related respiratory infection and severe acute air-flow obstruction. *Respir. Care.* 2014; 59 (11): e166–170. DOI: 10.4187/respcare.02728.
- Shogenova L.V., Petrikov S.S., Zhuravel S.V. et al. [Thermal helium-oxygen mixture as part of a treatment protocol for patients with COVID-19]. *Vestnik RAMN.* 2020; 75 (5S): 353–362. DOI: 10.15690/vramn1412 (in Russian).
- Varfolomeev S.D., Zhuravel S.V., Panin A.A. et al. [Thermovaccination – thermoheliox as an immune response stimulator. Kinetics of antibodies and C-reactive protein synthesis in coronaral infection]. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni.* 2021; 496 (1): 94–98. DOI: 10.31857/S2686738921010248 (in Russian).
- Ignarro L.J. Nitric Oxide. Reference module in biomedical sciences. Amsterdam: Elsevier; 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.00245-2.
- American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2000; 106 (2, Pt 1): 344–345. DOI: 10.1542/peds.106.2.344.
- Wright R.O., Lewander W.J., Woolf A.D. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34 (5): 646–656. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70167-8.
- Klings E.S. Pulmonary hypertension due to lung disease and/or hypoxemia (group 3 pulmonary hypertension): epidemiology, pathogenesis, and diagnostic evaluation in adults. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/8262/print> [Accessed: 25.01.24].
- Davidson D., Barefield E.S., Kattwinkel J. et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1999; 104 (2, Pt 1): 231–236. DOI: 10.1542/peds.104.2.231.
- 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).
- Malmros C., Blomquist S., Dahm P. et al. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig. *Crit. Care Med.* 1996; 24 (5): 845–849. DOI: 10.1097/00003246-199605000-00019.

Received: November 29, 2024

Accepted for publication: March 17, 2025

Информация об авторе / Author Information

Информация об авторе / Authors Information

Шогенова Людмила Владимировна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy at the Institute of Motherhood and Childhood of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-code: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.К. Зырянов^{1,2}, З.Р. Айсанов³, И.Н. Дьяков^{4,5} ✉

- ¹ Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁴ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»: 111024, Россия, Москва, ул. Авиамоторная, 50, стр. 2
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, оказывающим большой социально-экономический эффект. Тем не менее правильно подобранная терапия позволяет эффективно контролировать течение заболевания. При тяжелых формах наиболее эффективны фиксированные тройные комбинации. Перечень препаратов этой группы постоянно расширяется, при этом становится актуальным выбор терапевтических подходов с оптимальным соотношением клинической эффективности и экономического эффекта от терапии. **Целью** исследования являлось проведение клинико-экономического анализа применения фиксированной комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол (БГФ) у пациентов с ХОБЛ, получающих терапию тройными комбинациями длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов / ингаляционных глюкокортикостероидов. **Материалы и методы.** В качестве варианта сравнения выбрана тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВУФ). Согласно данным скорректированного непрямого сравнения, относительный риск смерти при применении БГФ по сравнению с ВУФ составил 0,61 (95%-ный доверительный интервал – 0,38–0,95). На основании полученных данных скорректированного непрямого сравнения предложена математическая модель течения ХОБЛ при применении сравниваемых альтернатив. Модель использовалась для расчета среднего числа лет жизни, а также прямых медицинских затрат на основную лекарственную терапию при использовании рассматриваемых альтернатив при горизонте моделирования 3 года. **Результаты.** На основании результатов моделирования эффективности рассмотренных альтернатив можно заключить, что терапия БГФ в рамках 3-летнего горизонта исследования дает дополнительно 0,044 года жизни по сравнению с применением ВУФ. С учетом прекращения терапии по причине смерти от всех причин при применении БГФ в рамках 3-летнего горизонта экономия денежных средств составит 47 091 руб. по сравнению с применением ВУФ (108 111 руб. vs 155 202 руб.). Таким образом, терапия БГФ является более эффективной и менее затратной (доминантная терапия). **Заключение.** Фиксированная комбинация БГФ представляет собой предпочтительный вариант лечения пациентов с ХОБЛ, которым показана тройная терапия, по сравнению с комбинацией ВУФ с позиции бюджета государственного плательщика и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированные тройные комбинации, будесонид + гликопиррония бромид + формотерол, вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат, клинико-экономический анализ, затраты / эффективность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Компания «АстраЗенека» финансировало исследование, на основании которого написана статья.

Этическая экспертиза. Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов. Анализ проводился ретроспективно на основании опубликованных данных, индивидуальные данные пациентов не использовались.

© Зырянов С.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Зырянов С.К., Айсанов З.Р., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая эффективность применения лекарственного препарата будесонид + гликопиррония бромид + формотерол для поддерживающей терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 370–379. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-370-379

Pharmacoeconomic efficiency of using the drug budesonide+glycopyrronium bromide+formoterol for the supportive therapy of patients with COPD

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Ilya N. Dyakov^{4,5} ✉

¹ Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

² State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”: ul. Pistsovaya 10, 127015, Moscow, Russia

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

⁴ Autonomous Non-Profit Organization “Scientific and Practical Center for Research on Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics”: ul. Aviamotornaya 50, build. 2, 111024, Moscow, Russia

⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most widespread diseases with a significant socio-economic impact. Nevertheless, properly selected therapy makes it possible to effectively control the course of the disease. Fixed triple combinations are most effective in the severe forms. The list of drugs in this group is constantly expanding, which necessitates selecting the therapeutic approach with an optimal ratio of clinical effectiveness and economic effect of therapy. **The aim** of the study was to conduct a clinical and economic analysis of the use of a fixed combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol (BGF) in patients with COPD receiving triple combinations of long-acting anticholinergic drugs/long-acting β_2 -agonists/inhaled corticosteroids (LAMA/LABA/ICS). **Methods.** The triple fixed combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate (VUF) was selected as the active comparison. According to the adjusted indirect comparison data, the relative risk of death associated with BGF was 0.61 (95% CI 0.38 – 0.95) compared to VUF. A mathematical model of the COPD course against the use of the compared alternatives was proposed based on the adjusted indirect comparison data. The model was used to calculate the average number of life years and direct medical costs of the main drug therapy when using the considered alternatives over a modeling horizon of 3 years. **Results.** The results of modeling the effectiveness of the considered alternatives conclude that therapy with BGF within the 3-year study horizon provides an additional 0.044 years of life compared with the use of VUF. Taking into account the termination of therapy due to death from all causes, the savings will amount to 47,091 rubles when using BGF in a 3-year horizon compared to the use of VUF (108,111 rubles vs 155,202 rubles). Thus, therapy with BGF is more effective and less expensive (dominant therapy). **Conclusion.** From the perspective of the state payer’s budget, the BGF fixed combination is preferred over VUF for patients with COPD who are candidates for triple therapy and can be recommended for use in the Russian healthcare system.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, fixed triple combinations, budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol, vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate, clinical and economic analysis, cost-effectiveness.

Conflict of interests. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. AstraZeneca funded the study on which this article is based.

Ethical review. This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients. The analysis was carried out retrospectively based on published data, no individual patient data were used.

© Zyryanov S.K. et al., 2025

For citation: Zyryanov S.K., Aisanov Z.R., Dyakov I.N. Pharmacoeconomic efficiency of using the drug budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol for the supportive therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 370–379 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-370-379

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям, что обусловлено непрекращающимся загрязнением окружающей среды, усиливающимся табакокурением и рецидивирующими респираторными инфекционными заболеваниями [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ в мире страдают > 210 млн человек [2]. По данным А.Г.Чучалина и соавт., в Российской Федерации распространенность ХОБЛ, по данным спирометрии, у пациентов с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 % [3]. Таким образом, общее число больных ХОБЛ может достигать 11 млн человек [4]. По данным статистических материалов Министерства здравоохранения Россий-

ской Федерации, число зарегистрированных больных ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации в 2023 г. составило 810 873 человека в абсолютных цифрах (другая хроническая обструктивная легочная болезнь) [5]. Сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек (4,8 % всех причин смерти) [1]. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 35 % больных ХОБЛ умирают от легочных заболеваний, 27 % – от сердечно-сосудистых заболеваний и 21 % – от онкологии [6].

ХОБЛ – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обостре-

ниями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и / или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1].

Для снижения частоты обострений ХОБЛ и улучшения качества жизни пациентов показано длительное (> 6 мес.) лечение с применением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые могут применяться в составе либо двойной – в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), либо тройной – в сочетании с ДДБА и длительно действующими антихолинэргическими препаратами (ДДАХП) терапии. Перевод пациента на тройную терапию (иГКС / ДДБА / ДДАХП) необходим при недостаточной эффективности комбинации ДДБА / иГКС или ДДБА / ДДАХП у пациентов с учетом уровня эозинофилии и / или бронхиальной астмы в анамнезе [1].

В настоящее время накоплен существенный объем данных об эффективности тройных комбинаций при ХОБЛ по сравнению с комбинациями иГКС / ДДБА и ДДАХП / ДДБА [7].

Описанные клинические преимущества также относятся к новой тройной фиксированной комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол (БГФ) 160 + 7,2 + 5,0 мкг на 1 дозу соответственно, аэрозоль для ингаляций дозированный. Лекарственный препарат БГФ показан для поддерживающей терапии взрослых пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени, у которых не достигнут надлежащий контроль над заболеванием при терапии комбинациями иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП [8].

Согласно клиническим рекомендациям, тройная комбинация назначается при наличии у пациента ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1 тяжелого обострения в сочетании с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл лицам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА при уровне эозинофилов ≥ 300 кл. / мкл и пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями на фоне лечения ДДАХП / ДДБА при уровне эозинофилов ≥ 100 кл. / мкл. Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все 3 компонента в 1 устройстве доставки [1]. Таким образом, целевую популяцию исследования составили взрослые пациенты с ХОБЛ, которым показано назначение тройной комбинации ДДАХП / ДДБА / иГКС.

Препаратом сравнения, который применяется в той же клинической ситуации и при этом включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), является вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат (ВУФ) 22 + 55 + 92 мкг на 1 дозу соответственно [1]. Применение ВУФ показано для поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени, не отвечающих в достаточной мере на терапию комбинациями иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП [9].

Целью исследования являлось проведение анализа клинико-экономической эффективности терапии

фиксированными тройными комбинациями у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

С учетом изложенного в рамках проводимого анализа сравнивались следующие варианты терапии целевой популяции пациентов:

- БГФ в режиме дозирования 160 / 7,2 / 5,0 мкг 2 ингаляции 2 раза в день (рассматриваемая терапевтическая практика).
- ВУФ в режиме дозирования 22 / 55 / 92 мкг 1 ингаляция 1 раз в день (текущая терапевтическая практика).

Клинические исследования с прямым сравнением препаратов БГФ и ВУФ при терапии ХОБЛ не проводились, однако в 2023 г. проведено не прямое скорректированное исследование МАИС (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*) [9] применения БГФ (по данным исследования ETNOS) и ВУФ (по данным исследования IMPACT) для лечения пациентов с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени, а критерием клинической эффективности являлась смертность от всех причин [10–12]. Продолжительность обоих исследований составляла ≥ 52 нед., в качестве конечной точки эффективности у пациентов, получающих тройную терапию, учитывался показатель смертности от любых причин. В исследовании МАИС использовались данные окончательно пересмотренных баз данных для популяции, подлежащей лечению, с отдельными данными на уровне пациента для препарата БГФ (исследование ETNOS) и псевдоиндивидуальными данными на уровне пациента, извлеченными из оцифрованных кривых Каплана–Мейера, для препарата ВУФ (исследование IMPACT). В исследовании МАИС данные для препарата БГФ из исследования ETNOS были скорректированы в соответствии с совокупными данными для препарата ВУФ из исследования IMPACT с использованием 11 базовых ковариат; было также проведено дополнительное нескорректированное сравнение сопроводительной терапии. Значения p для этих анализов не корректируются с учетом ошибки типа I.

В качестве критерия эффективности для проведения клинико-экономического анализа был выбран показатель смертности по любой причине, использованный в качестве критерия для проведения МАИС. Согласно результатам скорректированного непрямого сравнения терапия препаратом БГФ статистически значимо превосходит таковую комбинацией ВУФ по критерию снижения риска смерти от всех причин: относительный риск (*Hazard Ratio* – HR) составил 0,61 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,38–0,95) [10].

В соответствии с Постановлением Правительства от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) в условиях наличия статистически значимых различий по эффективности и / или безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения должен использоваться метод соотношения затрат и эффективности [13]. Таким образом, для проведения клинико-экономического анализа использовался метод

«затраты / эффективность». Далее будут приведены результаты расчетов курсовой стоимости, согласно которым фиксированная комбинация БГФ является менее затратной по сравнению с фиксированной комбинацией ВУФ.

В соответствии с Постановлением Правительства от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) [13] проведено сопоставление основных характеристик пациентов (пол, возраст, течение заболевания, форма заболевания, число обострений), оцениваемых в рамках настоящего исследования (табл. 1).

Настоящее исследование основано на результатах скорректированного непрямого сравнения, в котором были использованы данные 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ETHOS и IMPACT [10–12]. Популяции пациентов были сопоставимы.

Математическая модель

В рамках настоящего исследования использована модель разделенной выживаемости, разработанная в соответствии с основными принципами, изложенными в Документе технической поддержки (*Technical Support Document 19 – TSD*) Подразделения поддержки принятия решений (*The Decision Support Unit – DSU*) Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Шеффилдского университета (*The National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) [14]. Для достижения целей исследования достаточной являлась модель, включающая в себя 2 состояния: «течение ХОБЛ» и «смерть» (рис. 1).

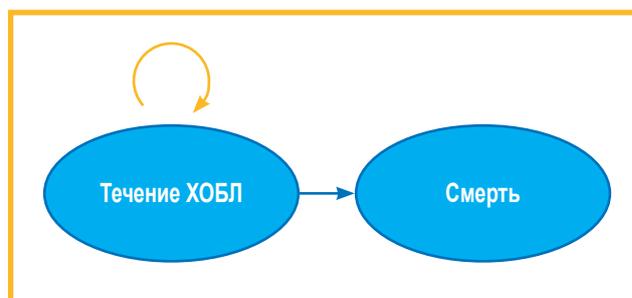


Рис. 1. Модель исследования

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. The study model

Горизонт моделирования составил до 10 лет (базовое значение – 3 года в соответствии с горизонтом бюджетного планирования), шаг моделирования – 1 нед., что позволяло максимально точно учесть затраты на основную лекарственную терапию.

В 1-м периоде модели все пациенты находятся в состоянии «течение ХОБЛ», откуда в зависимости от варианта лечения начинается либо терапия БГФ (рассматриваемая терапевтическая практика), либо ВУФ (текущая терапевтическая практика). По прошествии одного периода пациенты могут либо остаться в состоянии «течение ХОБЛ» или перейти в состояние «смерть». Распределение пациентов по состояниям описывалось параметрическими моделями выживаемости.

Данные РКИ имеются только для горизонта, соответствующего периоду 1 год, а моделирование проводится для горизонта до 10 лет. Исходя из этого, при выборе вариантов распределения, описывающих

Таблица 1
Характеристика пациентов, принимавших участие в рандомизированных клинических исследованиях ETHOS и IMPACT

Table 1
Characteristics of patients participating in the randomized clinical trials ETHOS and IMPACT

Показатель	БГФ (ETHOS)	ВУФ (ИМПАСТ)
	n = 2 137	n = 4 151
Возраст, годы	64,6	65,3
Женщины, n (%)	877 (41)	1 385 (33,4)
Курильщики, n (%)	910 (42,6)	1 436 (35)
Течение ХОБЛ, годы	8,4	Нет данных
Обострения ХОБЛ за последние 12 мес., n (%):	1,7	Нет данных
• 0 среднетяжелых или тяжелых	2 (< 1)	2 (< 1)
• 1 среднетяжелое или тяжелое	940 (44,0)	1 853 (44,6)
• ≥ 2 среднетяжелых или тяжелых	1 195 (55,9)	1 829 (44,1)
• ≥ 1 тяжелого	451 (21,1)	1 087 (26,2)
• ≥ 2 тяжелых	Нет данных	147 (3,5)
Уровень эозинофилов 1 кл. / мкл, n (%):		
• < 150	860 (40,2)	1 844 (44,5)
• ≥ 150	1 277 (59,8)	2 299 (55,5)
• ≥ 300	310 (14,5)	Нет данных

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуорат.

пребывание пациента в состояниях «течение ХОБЛ» и «смерть», выбирались в наибольшей степени соответствующие данным реальной практики. С этой целью использовались данные наблюдательного проспективного исследования за пациентами с ХОБЛ средней и тяжелой степени *N.A.Sievi et al.* [15].

На 1-м этапе моделирования выполнена оцифровка опубликованной в скорректированном непрямом сравнении кривой кумулятивной смертности по всем причинам с использованием специализированного программного обеспечения *WebPlotDigitizer ver. 4.4*. В результате получен двумерный массив «время от начала наблюдения в исследовании» – «доля пациентов вне события».

На следующем этапе произведено восстановление индивидуальных данных о статусе пациента в исследовании (создание псевдонабора данных). Данный этап был выполнен с применением методологии *P.Guyot et al.* [16], которая рекомендована NICE DSU [14] для создания моделей разделенной выживаемости в случае отсутствия доступа к данным, полученным непосредственно в клиническом испытании. Создание псевдонабора данных осуществлено в программной среде для статистических вычислений R (версия 4.1.0) в программной оболочке *R-Studio* (версия 1.3.959) с использованием подключаемой библиотеки *IPDfromKM* [17]. К созданному набору данных применялся регрессионный анализ по Коксу для оценки HR и его сравнения с опубликованным значением.

Далее оценивалось соблюдение допущения о пропорциональности рисков, для чего была выполнена визуальная оценка $\log(-\log(S(t)))$ графика, графика регрессионных остатков, тест *Grambsch–Therneau* [18]. Несмотря на то, что тест *Grambsch–Therneau* показал значение $p = 0,29$ (нулевая гипотеза – допущение о пропорциональности рисков не соблюдается), при визуальной оценке $\log(-\log(S(t)))$ графика отмечалось пересечение кривых, поэтому было принято решение выполнить отдельное параметрическое моделирование наступления смерти по всем причинам для сравниваемых вариантов лечения.

Параметрическое моделирование выполнено с помощью подключаемой библиотеки *SurvHE* [19]. Для параметрического моделирования использовался метод оценки максимального правдоподобия (*Maximum Likelihood Estimation – MLE*). Результаты моделирования оценивались с помощью информационных критериев Акаике (*Akaike Information Criteria – AIC*) и Байеса (*Bayes Information Criteria – BIC*), а также выполнялась визуальная оценка полученных кривых параметрических моделей. Для параметрических моделей использовались следующие распределения: экспоненциальное, Вейбулла, Гомпертца, лог-логистическое, логнормальное, гамма и генерализованное гамма.

Наилучшие модели выживаемости с наименьшими значениями AIC и BIC были получены в случае применения распределений Вейбулла и лог-логистического. Далее при выборе распределения для моделирования были использованы данные наблюдательного проспективного исследования за пациентами

с ХОБЛ средней и тяжелой степени *N.A.Sievi et al.* [15]. Наиболее соответствующей данным реальной клинической практики в 10-летнем горизонте оказалась параметрическая модель Вейбулла. Использование лог-логистической модели приводило к завышенным оценкам (рис. 2).

В модели рассчитывалось значение, характеризующее основной показатель эффективности лечения – число прожитых лет жизни за период моделирования (*Life Years Gained – LYG*).

В качестве прямых медицинских затрат учитывались только расходы на основную лекарственную терапию вариантами сравнения БГФ и ВУФ, поскольку анализ выполнялся с позиции экономической обоснованности расходования государственным плательщиком средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

Все учитываемые затраты оценивались в расчете на 1 пациента с позиции российского здравоохранения в 2024 г. на 3 года, дисконтирование не применялось.

Расходы на основную лекарственную терапию

Все пациенты в 1-й период моделирования приступали к лекарственной терапии. Поскольку терапия применяется на постоянной основе, в каждый последующий период они могли продолжить терапию или прекратить ее в случае перехода в состояние «смерть».

БГФ применяется в дозе 160 / 7,2 / 5,0 мкг 2 раза в день по 2 ингаляции (4 ингаляции в сутки), препарат ВУФ применяется в дозе 22 / 55 / 92 мкг по 1 ингаляции 1 раз в день. Цена для препарата ВУФ была определена на основе государственного реестра предельных отпускных цен на препараты из перечня ЖНВЛП с налогом на добавленную стоимость (НДС) 10 % и оптовой надбавкой (ОП) 11 %. Цена на БГФ зафиксирована в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.24 при включении препарата в перечень ЖНВЛП с 2025 г. – 2 512 руб. [20], расчет цен для препаратов представлен в табл. 2.

Проверка устойчивости полученных результатов осуществлена методом однофакторного анализа чувствительности БГФ по сравнению с ВУФ.

Результаты

Стоимость 1 года терапии при рассматриваемой терапевтической практике БГФ с учетом всех надбавок НДС и ОП составила 36 805 руб. При текущей практике ВУФ стоимость 1 года лечения составляет 53 652 руб. (табл. 3).

Основные результаты математического моделирования эффективности терапии

Основные результаты математического моделирования эффективности терапии приведены в табл. 4. Горизонт моделирования исходно составлял 10 лет, однако для расчета затрат в качестве базового значения был взят период 3 года в соответствии с горизонтом

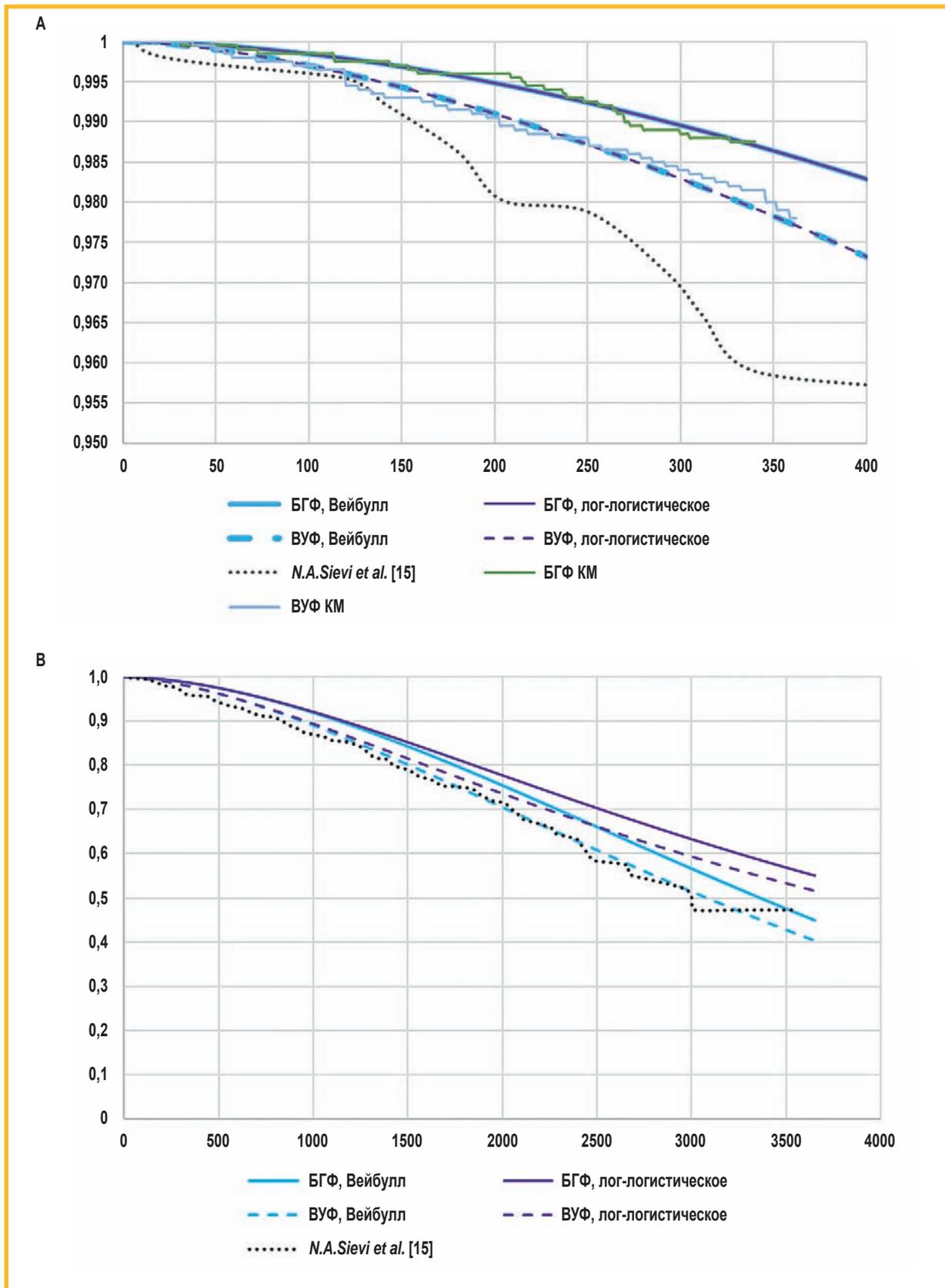


Рис. 2. Сравнение лучших параметрических моделей с данными скорректированного непрямого сравнения и реальной клинической практики при горизонте 400 суток (А), а также только с данными реальной клинической практики при горизонте 4 000 суток (В)
Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

Figure 2. Comparison of the best parametric models with data from adjusted indirect comparison and real clinical practice at a horizon of 400 days (A), as well as only with data from real clinical practice at a horizon of 4 000 days (B)

Таблица 2
Цены на лекарственные препараты
Table 2
Prices of the treatments

МНН	Цена, руб.		1 упаковка	Число доз в 1 мес.
	1 упаковка	с 10 % НДС и 11 % ОП		
БГФ	2 512	3 067	120 доз	120
ВУФ	3 661	4 471	30 доз	30

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; ОП – оптовая надбавка; БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат; цена на комбинацию будесонид + гликопиррония бромид + формотерол зафиксирована в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.24 при включении препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2025 г. – 2 512 руб. [20] без налога на добавленную стоимость.

Note: The price of the combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol was recorded in the meeting minutes of the commission for the formation of lists dated 23.08.24 upon inclusion of the treatment in the list of vital and essential drugs from 2025 and equals 2,512 rubles [20] without the value added tax.

Таблица 3
Стоимость 1 года терапии при текущей и рассматриваемой терапевтической практике
Table 3
Cost of 1 year of therapy for the current and the considered therapeutic practices

МНН	Стоимость, руб. (с НДС и ОП):		
	1 ингаляция	в месяц	за 1 год
БГФ	25	3 067	36 805
ВУФ	149	4 471	53 652

Примечание: НДС – налог на добавленную стоимость; ОП – оптовая надбавка; МНН – международное непатентованное наименование; БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

Таблица 4
Основные результаты моделирования
Table 4
The main modeling results

Показатель	Период, годы	Рассматриваемая практика (БГФ)	Текущая практика (ВУФ)
Выживаемость	1	98,5 %	97,7 %
	2	95,2 %	93,2 %
	3	90,6 %	87,4 %
	5	78,6 %	73,9 %
	10	44,9 %	40,3 %
Среднее число прожитых человеко-лет	1	0,997	0,993
	2	1,966	1,948
	3	2,895	2,851
	5	4,593	4,468
	10	7,672	7,295

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат.

бюджетного планирования. Согласно полученным данным, среднее число прожитых лет за период моделирования 4 года составило 2,895 года для рассматриваемой терапевтической практики (БГФ) и 2,851 года – для текущей терапевтической практики (ВУФ).

Оценка затрат на ведение 1 пациента

По результатам оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента при использовании рассматриваемых вариантов анализа показано следующее:

- при рассматриваемой терапевтической практике (БГФ) средневзвешенные расходы за 3 года составляют 108 111 руб.;
- при текущей терапевтической практике (ВУФ) – 155 202 руб.

Таким образом, при применении препарата БГФ для поддерживающей терапии пациентов целевой популяции за 3 года затрат потребуется меньше на 47 091 руб.

Результаты анализа «затраты / эффективность» для рассматриваемой терапевтической практики с использованием препарата БГФ по сравнению с текущей терапевтической практикой при использовании

Таблица 5

Результаты анализа «затраты / эффективность» при сравнении стоимости 1 года добавленной жизни в рамках 3-летнего горизонта исследования при применении комбинации будесонид + гликопиррония бромид + формотерол по сравнению с применением тройной фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат

Table 5

Results of a cost-effectiveness analysis comparing the cost per year of life gained over a 3-year study horizon for the combination of budesonide + glycopyrronium bromide + formoterol versus the triple fixed-dose combination of vilanterol + umeclidinium bromide + fluticasone furoate

Показатель	БГФ	ВУФ	Разница показателей
Затраты за 3 года, руб. на 1 пациента	108 111	155 202	47 091
Число прожитых лет	2,895	2,851	0,044

Примечание: БГФ – комбинация будесонид + гликопиррония бромид + формотерол; ВУФ – тройная фиксированная комбинация вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат.

препарата ВУФ по критерию общей выживаемости представлены в табл. 5.

Применение препарата БГФ позволяет увеличить число прожитых лет на 0,044 года (0,5 мес.) и сэкономить бюджетные средства в размере 47 091 руб. на 1 пациента за 3 года (см. выше) по сравнению с применением препарата ВУФ. Таким образом, с точки зрения фармакоэкономики терапия препаратом БГФ по сравнению с ВУФ является доминантой.

По результатам анализа чувствительности к изменению цен на лекарственные препараты, включенные в клинико-экономическую оценку, показана устойчивость полученных результатов к изменению базовых значений цен.

Согласно результатам проведенного скорректированного непрямого сравнения, относительный риск смерти при применении препарата БГФ оказался статистически значимо ниже по сравнению с таковым при применении препарата ВУФ и составил 0,61 (95%-ный ДИ – 0,38–0,95). Терапия препаратом БГФ в рамках 3-летнего горизонта исследования дает дополнительно 0,044 года жизни по сравнению с применением комбинации ВУФ – (2,895 года vs 2,851 года). Годовая стоимость терапии на 1 пациента с использованием препарата БГФ составляет 36 805 руб., что на 31% ниже стоимости 1 года терапии препаратом ВУФ – 53 652 руб. (разница 16 857 руб.). При применении препарата БГФ в 3-летнем горизонте экономия денежных средств составит 47 091 руб. по сравнению с применением препарата ВУФ на 1 пациента (108 111 руб. vs 155 202 руб.).

Обсуждение

Проведен клинико-экономический анализ фиксированной комбинации БГФ по сравнению с комбинацией ВУФ у взрослых пациентов с ХОБЛ, которым показана тройная терапия. Выполнен анализ эффективности сравниваемых альтернатив с расчетом показателя продолжительности жизни и анализ затрат в рамках 3-летнего горизонта при расчете курсовой стоимости лекарственной терапии, учитывался показатель смертности пациентов с ХОБЛ, зависящий от многих причин.

В обоих исследованиях (ETHOS и IMPACT), включенных в не прямое скорректированное сравнение,

принимали участие схожие популяции, при этом продемонстрировано снижение смертности при назначении тройной терапии иГКС / ДДБА / ДДАХП по сравнению с двойной терапией ДДАХП / ДДБА у пациентов с ХОБЛ.

Применение препарата БГФ позволило добавить 0,044 года жизни и сэкономить бюджетные средства в размере 47 091 руб. на 1 пациента за 3 года по сравнению с применением комбинации ВУФ. Таким образом, результаты клинико-экономического анализа свидетельствуют о том, что новая технология является экономически целесообразной.

Клинико-экономический анализ – важный инструмент оценки новых технологий, который предоставляет актуальные аргументы при выборе наиболее приемлемых из имеющихся альтернатив, несущих максимальную пользу и экономически целесообразных.

Ограничение исследования

В рамках фармакоэкономического анализа были использованы результаты непрямого скорректированного сравнения, согласно которым относительный риск смерти при применении БГФ по сравнению с ВУФ составил 0,61 (95%-ный ДИ – 0,38–0,95). На основании данных скорректированного непрямого сравнения предложена математическая модель течения ХОБЛ при применении сравниваемых альтернатив. Для расчета курсовой стоимости лекарственной терапии также учитывалась смертность пациентов, зависящая от многих причин у больных ХОБЛ на горизонте моделирования 3 года. Выживаемость пациентов на препаратах сравнения была рассчитана без учета специфического индекса BODE (*Body mass index, air-flow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity*) – инструмента прогнозирования уровня смертности от ХОБЛ.

Следует также отметить, что сравнительный анализ эффективности и безопасности рассматриваемых препаратов в лечении ХОБЛ обладает рядом объективных ограничений, в числе которых – отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности комбинаций БГФ и ВУФ. В отсутствие прямых сравнительных РКИ результаты непрямого скорректированного сравнения дают лицам, принимающим решения, информацию об относительной эффективности доступных альтернатив в лечении

ХОБЛ, что делает его ценным инструментом для оценки технологий здравоохранения.

Заключение

Фиксированная комбинация БГФ является предпочтительной терапией для лечения пациентов с ХОБЛ по сравнению с фиксированной комбинацией ВУФ как более эффективная и менее затратная для плательщика и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3 [Дата обращения: 17.01.25].
2. Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2019 году: Статистические материалы. М.; 2020. Часть II. Доступно на: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika/>
5. Малявин А.Г., Дзанаева А.В., Авксентьева М.В., Бабак С.Л. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *Медицинские технологии*. 2019; (3): 53–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-061.
6. Rabe K.F. Treating COPD – the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 851–854. DOI: 10.1056/NEJM068307.
7. Лешенко И.В., Белевский А.С. Значение фиксированной тройной комбинации лекарственных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2021; (1): 20–27. Доступно на: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_20.pdf
8. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярлова Д.Б. Применение тройного комбинированного препарата будесонид / гликопиррония бромид / формотерол у больных хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике (первый отечественный опыт). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024; 8 (8): 459–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3.
9. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). *Пульмонология*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821.
10. Stolz D., Hermansson E., Ouwens M. et al. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison of ETHOS and IMPACT. *Curr. Med. Res. Opinion*. 2023; 39 (10): 1395–1405. DOI: 10.1080/03007995.2023.2247969.
11. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618oc.
12. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
13. Постановление Правительства РФ от 28.08.14 № 871 (ред. от 25.07.24) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Дата обращения: 10.12.24].
14. Woods B., Sideris E., Palmer S. et al. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the decision support unit. Sheffield: University of Sheffield; 2017. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf> [Accessed: September 18, 2024].
15. Sievi N.A., Sepin J., Roeder M. et al. Are predictors for overall mortality in COPD patients robust over time? *J. Clin. Med.* 2023, 12 (4): 1587. DOI: 10.3390/jcm12041587.
16. Guyot P., Ades A., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12: 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
17. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* 2021; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s12874-021-01308-8.
18. Grambsch P., Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81 (3): 515–526. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
19. Baio G. survHE: Survival analysis for health economic evaluation and cost-effectiveness modeling. *J. Statistical Software*. 2020; 95 (14): 1–47. DOI: 10.18637/jss.v095.i14.
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 23 августа 2024 года. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808>

Поступила: 23.01.25
Принята к печати: 16.05.25

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3 [Accessed: January 17, 2025] (in Russian).
2. Bousquet J., Dahl R., Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
4. Russian Research Institute of Health. [Morbidity of the entire population of Russia in 2019: Statistical materials]. Moscow; 2020. Part II. Available at: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika/> (in Russian).
5. Malyavin A.G., Dzanaeva A.V., Avksentyeva M.V., Babak S.L. [Medical and economic analysis of the consequences of expanding the drug supply program for patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii*. 2019; (3): 53–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.37.3.053-061 (in Russian).
6. Rabe K.F. Treating COPD – the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 851–854. DOI: 10.1056/NEJM068307.
7. Leshchenko I.V., Belevsky A.S. [The role of fixed triple combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2021; (1): 20–27. Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2021_20.pdf (in Russian).
8. Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. [Triple combination drug – budesonide/glycopyrronium bromide/formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in real clinical practice (the first domestic experience)]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2024; 8 (8): 459–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-8-3 (in Russian).
9. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Emel'yanov A.V. [First triple therapy in one inhaler for COPD patients: treatment approach (scien-

- tific data overview)]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (6): 813–821. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-813-821 (in Russian).
10. Stolz D., Hermansson E., Ouwens M. et al. Mortality risk reduction with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate versus fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD: a matching-adjusted indirect comparison of ETHOS and IMPACT. *Curr. Med. Res. Opinion*. 2023; 39 (10): 1395–1405. DOI: 10.1080/03007995.2023.2247969.
 11. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2021; 203 (5): 553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618oc.
 12. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med*. 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
 13. [Resolution of the Government of the Russian Federation of August 28, 2014 No. 871 (as amended on July 25, 2024) “On approval of the Rules for the formation of lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicinal products required to provide medical care”]. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Accessed: December 10, 2024] (in Russian).
 14. Woods B., Sideris E., Palmer S. et al. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the decision support unit. Sheffield: University of Sheffield; 2017. Available at: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf> [Accessed: September 18, 2024].
 15. Sievi N.A., Sepin J., Roeder M. et al. Are predictors for overall mortality in COPD patients robust over time? *J. Clin. Med*. 2023, 12 (4): 1587. DOI: 10.3390/jcm12041587.
 16. Guyot P., Ades A., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol*. 2012; 12: 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
 17. Liu N., Zhou Y., Lee J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan–Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol*. 2021; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s12874-021-01308-8.
 18. Grambsch P., Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994; 81 (3): 515–526. DOI: 10.1093/biomet/81.3.515.
 19. Baio G. survHE: Survival analysis for health economic evaluation and cost-effectiveness modeling. *J. Statistical Software*. 2020; 95 (14): 1–47. DOI: 10.18637/jss.v095.i14.
 20. Ministry of Health of the Russian Federation. [Minutes of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care dated August 23, 2024]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808> (in Russian).

Received: January 23, 2025

Accepted for publication: May 16, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-

34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Дьяков Илья Николаевич — к. б. н., генеральный директор Автономной некоммерческой организации «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (915) 204-11-78; e-mail: dyaakov.ilya@npcpharmec.ru (SPIN-код: 1854-0958; Scopus Author ID: 25723245000; WoS Researcher ID: K-2024-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>)

Ilya N. Dyakov, Candidate of Biology, Chief Executive Officer, Autonomous Non-Profit Organization “Scientific and Practical Center for Research on Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics”; Head of the Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (915) 204-11-78; e-mail: dyaakov.ilya@npcpharmec.ru (SPIN-код: 1854-0958; Scopus Author ID: 25723245000; WoS Researcher ID: K-2024-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>)

Участие авторов

Зырянов С.К. — концепция и дизайн исследования

Айсанов З.Р. — редактирование текста

Дьяков И.Н. — сбор и обработка материала; написание текста

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

Authors Contribution

Zyryanov S.K. — concept and design of the study

Aisanov Z.R. — editing the text

Dyakov I.N. — collection and processing of the material; writing 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.

Фармакоэкономическая эффективность применения препарата тезепелумаб для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации

С.В.Недогода¹, С.Н.Авдеев^{2,3}, А.С.Саласюк¹ ✉, И.Н.Барыкина¹, В.О.Лутова¹, Е.А.Попова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400066, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

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

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

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических неинфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей. БА характеризуется существенной фенотипической и эндотипической гетерогенностью, затрудняющей подбор терапии у пациентов. **Целью** исследования явилась оценка клинико-экономической целесообразности применения препарата тезепелумаб в сравнении со стандартной терапией у пациентов с тяжелой БА (ТБА) в Российской Федерации (РФ). **Материалы и методы.** Проведен клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата тезепелумаб в сочетании со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией ТБА. Горизонт исследования составил 5 лет. Клинико-экономическое исследование выполнено с применением анализа «затраты — эффективность», расчет затрат проводился в математической модели, адаптированной к условиям здравоохранения в РФ. Рассматривались как прямые затраты (на лекарственную терапию, госпитализацию, амбулаторную помощь), так и непрямые (выплаты в связи с нетрудоспособностью и потери валового внутреннего продукта — ВВП). **Результаты.** На горизонте моделирования 5 лет применение препарата тезепелумаб добавило 0,413 года жизни и 0,352 года качественной жизни по сравнению со стандартной терапией одновременно со снижением общих затрат на 2 069 322 руб. за счет сокращения потерь ВВП по причине смерти и временной нетрудоспособности. В результате применения препарата тезепелумаб число дней нетрудоспособности было снижено почти в 2 раза по сравнению со стандартной терапией (115 дней vs 177 дней). Отдельно были рассчитаны затраты в 1-й год моделирования, в результате показано снижение общих затрат на 245 393 руб. при применении препарата тезепелумаб. Таким образом, терапия пациентов с ТБА препаратом тезепелумаб является клинически обоснованной (приводит к увеличению продолжительности трудоспособного периода жизни пациентов с БА), а также экономически целесообразной, т. к. приводит к сокращению не прямых затрат и потерь ВВП со стороны государства. **Заключение.** Применение препарата тезепелумаб для лечения пациентов с ТБА является фармакоэкономически эффективным по сравнению со стандартной терапией в РФ.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, тезепелумаб, генно-инженерные биологические препараты, анализ эффективности, анализ затрат, фармакоэкономическое моделирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен

Финансирование. Исследование подготовлено при финансовой поддержке компании ООО «Астразенека Фармасьютикалз». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

© Недогода С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Недогода С.В., Авдеев С.Н., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата тезепелумаб для лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 380–389. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-380-389

Pharmacoeconomic efficiency of tezepelumab for the treatment of patients with severe asthma in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Alla S. Salasyuk¹ ✉, Irina N. Barykina¹, Victoria O. Lutova¹, Ekaterina A. Popova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400066, Russia

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

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

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic non-infectious inflammatory diseases of the respiratory tract. Asthma is characterized by significant phenotypic and endotypic heterogeneity, which complicates the selection of therapy in patients. **The aim** was to assess the clinical and economic feasibility of tezepelumab compared to the standard therapy in patients with severe asthma (SA) in the Russian Federation. **Methods.** A clinical and economic analysis of the use of tezepelumab in combination with the standard therapy was conducted in comparison with the standard therapy for SA only. The study period was 5 years. The study was performed using cost-effectiveness analysis. The costs were calculated with a mathematical model adapted to the health care conditions in the Russian Federation. The study considered both direct costs (for drug therapy, hospitalization, outpatient care) and indirect costs (disability payments and losses of gross domestic product – GDP). **Results.** Over a 5-year modeling horizon, the use of tezepelumab added 0.413 years of life and 0.352 years of quality life compared to the standard therapy, while reducing total costs by RUB 2,069,322 due to a reduction in GDP losses due to mortality and temporary disability. As a result of using tezepelumab, the number of days of disability was reduced almost 2-fold compared to the standard therapy (115 days vs 177 days). Costs in the 1st year of modeling were calculated separately, showing a decrease in total costs by RUB 245,393 when using tezepelumab. Thus, therapy of patients with SA with tezepelumab is clinically justified because it leads to an increase in the working life expectancy of patients with asthma. It is also economically feasible, since it leads to a reduction in indirect costs and GDP losses for the state. **Conclusion.** The use of tezepelumab in the patients with SA is pharmaco-economically effective compared to the standard therapy in the Russian Federation.

Key words: severe bronchial asthma, tezepelumab, biologics, effectiveness analysis, cost analysis, pharmaco-economic modeling.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. The study was prepared with the financial support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The authors shared their opinions independently when preparing the manuscript.

© Nedogoda S.V. et al., 2025

For citation: Nedogoda S.V., Avdeev S.N., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. Pharmaco-economic efficiency of tezepelumab for the treatment of patients with severe asthma in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 380–389 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-380-389

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических неинфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей, характеризующихся высокой социально-экономической значимостью [1].

Заболевание характеризуется существенной фенотипической и эндотипической гетерогенностью, затрудняющей подбор терапии у пациентов [2]. Наличие в структуре пациентов, «трудных» для терапии фенотипов БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией), обуславливает высокую частоту рефрактерности к традиционной терапии, обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [3].

При этом заболевании весьма высок уровень затрат системы здравоохранения за счет снижения качества и продолжительности жизни; в странах с различным уровнем развития здравоохранения уменьшается число работоспособного населения страны, снижается рост непрямых затрат, обусловленных временной утратой трудоспособности, инвалидизацией и преждевременной смертностью в экономически активном возрасте [4].

Общее экономическое бремя тяжелой БА (ТБА) в Российской Федерации (РФ) по результатам проведенного анализа «стоимости болезни» составляет около 1 447,2 млрд руб. в год [5]. В случае ТБА в сочетании с полипозным риносинуситом бремя составляет около 1,7 млрд руб. в год [6], ТБА в сочетании с атопическим дерматитом – около 17,6 млрд руб. в год [7].

ТБА, которая встречается у 5–15 % пациентов с БА [8], с клинико-экономической точки зрения является наиболее сложной категорией. Это пациенты, рефрактерные к рутинной терапии или достигющие контроля над заболеванием только при использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с другими препаратами

поддерживающей терапии (таргетной терапией и / или системными глюкокортикостероидами (сГКС)) [1]. Пациенты с ТБА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар, по сравнению с другими формами БА, что приводит к существенным расходам бюджета здравоохранения [9], потому что именно на ТБА приходится около 50 % всех экономических затрат, предназначенных на терапию заболевания в целом [10].

При БА для достижения контроля требуется терапия, соответствующая 5-й ступени согласно рекомендациями Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* – GINA), однако попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, либо БА остается неконтролируемой, несмотря на средние или высокие дозы иГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, и / или длительно действующими антихолинэргическими препаратами, и / или сГКС, и / или препаратами иммунобиологической терапии. В некоторых случаях ТБА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, либо из-за неправильного диагноза [1].

Однако по меньшей мере 40 % пациентов, несмотря на использование иГКС / ДДБА в высоких дозах, не достигают контроля над заболеванием, и согласно клиническим рекомендациям, нуждаются в терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [1, 3]. В Российской Федерации для лечения пациентов с ТБА зарегистрированы 6 ГИБП – омализумаб, бенрализумаб, реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб и тезепелумаб. При этом для обеспечения персонализированного подхода к лечению ТБА для 5 из указанных препаратов – омализумаб, бенрализ-

умаб, реслизумаб, меполизумаб и дупилумаб – следует применять принцип определения фенотипов / эндотипов [1, 9].

По данным исследований, только 80–85 % пациентов соответствуют критериям для назначения терапии ГИБП, таким образом, для 15–20 % пациентов с ТБА не показаны современные ГИБП, отчасти из-за того, что уровни биомаркеров у пациентов не соответствуют требуемым для назначения того или иного препарата [11].

В отсутствие новых методов лечения, показанных пациентам без аллергической или эозинофильной БА или нацеленных на множественные воспалительные пути, у пациентов может сохраняться неконтролируемое течение заболевания, приводящее к обострениям, госпитализациям и смерти. Перевод пациента на следующую ступень терапии, в т. ч. назначение ГИБП, необходимо осуществлять в течение 3–6 мес. при оценке неэффективности предыдущей ступени в соответствии с рекомендациями GINA [1].

БА является гетерогенным заболеванием, которое обычно вызывается множественными путями воспаления, однако указанные ГИБП для лечения ТБА нацелены на один или последующие пути [12, 13]. Таким образом, полный набор биологических механизмов, вызывающих БА у отдельного пациента, вряд ли может быть устранен с помощью указанных ГИБП [14].

Тезепелумаб – это человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулина G2 λ (IgG2 λ), действие которого направлено против тимусного стромального лимфопоэтина (*Thymic Stromal Lymphopoietin* – TSLP) [2]. Эффективность и безопасность препарата тезепелумаб показаны в 2 ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) – PATHWAY II фазы [15] и NAVIGATOR III фазы [16]. В обоих исследованиях годовая частота обострений анализировалась при различных фенотипах и эндотипах БА (в зависимости от уровня эозинофилов в крови и дыхательных путях, фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и уровня IgE). В каждой из этих подгрупп у пациентов, получавших тезепелумаб, наблюдалась значимо более низкая годовая частота обострений по сравнению с пациентами в сопоставимых подгруппах, получавших плацебо [15, 16].

В качестве вторичной конечной точки по результатам РКИ PATHWAY [15], NAVIGATOR и SOURCE (в которое включались пациенты с ТБА, зависимые от пероральных ГКС) [17], оценивалось улучшение функции легких при применении препарата тезепелумаб. Во всех 3 исследованиях лечение препаратом тезепелумаб было связано с клинически значимым улучшением функции легких у пациентов с ТБА, определяемого как увеличение от исходного уровня пребронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в сравнении с плацебо.

Таким образом, по результатам РКИ PATHWAY, NAVIGATOR и SOURCE показано, что лечение препаратом тезепелумаб было связано со снижением годовой частоты обострений и клинически значимым улучшением функции легких у пациентов с ТБА, независимо

от наличия у них ключевых биомаркеров БА, таких как количество эозинофилов в крови, аллергический статус и фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Тезепелумаб является эффективным препаратом для лечения ТБА, при этом экономические аспекты применения препарата тезепелумаб в условиях здравоохранения РФ ранее не изучались.

Целью исследования явилась оценка клинико-экономической эффективности препарата тезепелумаб в сочетании со стандартной терапией в сравнении со стандартной терапией у пациентов с ТБА вне зависимости от фенотипа и уровня биомаркеров.

Материалы и методы

Описание модели

В ходе исследования проведена адаптация к системе здравоохранения РФ марковской модели с 3 состояниями в MS Excel®, разработанной на основании данных РКИ препарата тезепелумаб NAVIGATOR [16] и SOURCE [17], при использовании которой возможно оценить ожидаемые клинические и экономические результаты при лечении пациентов старше 12 лет с ТБА препаратом тезепелумаб в сочетании со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией (сГКС и / или ингаляционные иГКС и ДДБА).

Оценка клинико-экономической эффективности препарата тезепелумаб в сравнении со стандартной терапией проводилась с позиции государства и общества в целом, с учетом прямых медицинских затрат, непрямых затрат и пользы для здоровья.

Смоделирован временной горизонт жизни (в 4-недельных циклах). Предполагалось, что биологическое лечение на протяжении всего временного горизонта будет поддерживаться для пациентов, ответивших на лечение. Для сравнения дополнительной терапии препаратом тезепелумаб и только стандартной терапией данные о риске обострения и полезности были взяты из РКИ препарата тезепелумаб NAVIGATOR [16] и SOURCE [17]. Предположения о смертности, связанной с БА, были взяты из литературы [18, 19].

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели были заложены характеристики пациентов из РКИ препарата тезепелумаб (NAVIGATOR [16] и SOURCE [17]). При адаптации модели для РФ использовали данные Общероссийского регистра пациентов с ТБА [8] о среднем возрасте пациентов и гендерном распределении. Базовые характеристики пациентов, использовавшиеся при моделировании, приведены в табл. 1.

Течение ТБА моделировалось с помощью переходов между отдельными марковскими состояниями с уменьшением полезности для конкретных состояний (рис. 1).

Моделирование проводилось на 1 пациента с диагнозом ТБА старше 12 лет. Пациенты в модели распределялись по состояниям в зависимости от получения сГКС на исходном уровне. Ежегодная частота обострений и ежедневные значения полезности у пациентов, получающих лечение, представлены на ос-

Таблица 1
Базовые характеристики пациентов,
используемые в модели

Table 1
Baseline patient characteristics used in the model

Параметр	Значение	Источник
Средний возраст, лет	51,6	Регистр [8]
Доля пациентов мужского пола, %	36,6	Регистр [8]
Использование сГКС, %	9,4	NAVIGATOR [16]
Доза сГКС (мг в сутки преднизолона)	11,29	SOURCE [17]

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.

нове РКИ препарата тезепелумаб NAVIGATOR [16] и SOURCE [17].

Модель включает в себя 3 марковских состояния:

1. *Вне обострения* – пациенты находятся в этом состоянии, когда у них наблюдаются ежедневные симптомы БА, но без обострений. Полезность применяется для отражения повседневного качества жизни пациентов с ТБА, получающих курс лечения, в зависимости от ответа и от того, получают ли они сГКС.

2. *Обострение* – пациенты переходят в это состояние, если у них наблюдается один из 3 признаков:

- применение сГКС (или временное увеличение стабильной фоновой дозы сГКС) в течение как

минимум 3 дней с необходимостью амбулаторного посещения врача;

- вызов скорой медицинской помощи (СМП) в связи с БА, при которой требуется назначение или увеличение дозы сГКС;
- госпитализация в стационар по поводу БА.

3. *Смерть* – пациенты переходят в это состояние как по возрастной смертности от всех причин (использованы российские таблицы общей смертности [20]), так и по смертности, связанной с БА [18, 19].

Часть пациентов, принимавших сГКС исходно, могли прекратить их прием на основании данных РКИ по применению препарата тезепелумаб. Кроме того, пациенты, принимающие тезепелумаб, вследствие нежелательных явлений или отсутствия ответа на лечение могли переходить в группу стандартной терапии. Вероятности переходов рассчитаны на основе годовых показателей обострений, а также возрастных показателей смертности от всех причин и от БА [18, 19].

Шаг моделирования составил 4 нед., горизонт моделирования – 5 лет, коэффициент дисконтирования для затрат и эффективности – 5 %.

Результаты моделирования эффективности и затрат показывает расчет добавленного года жизни и года жизни с поправкой на качество и количество добавленных лет жизни при лечении больного ТБА.

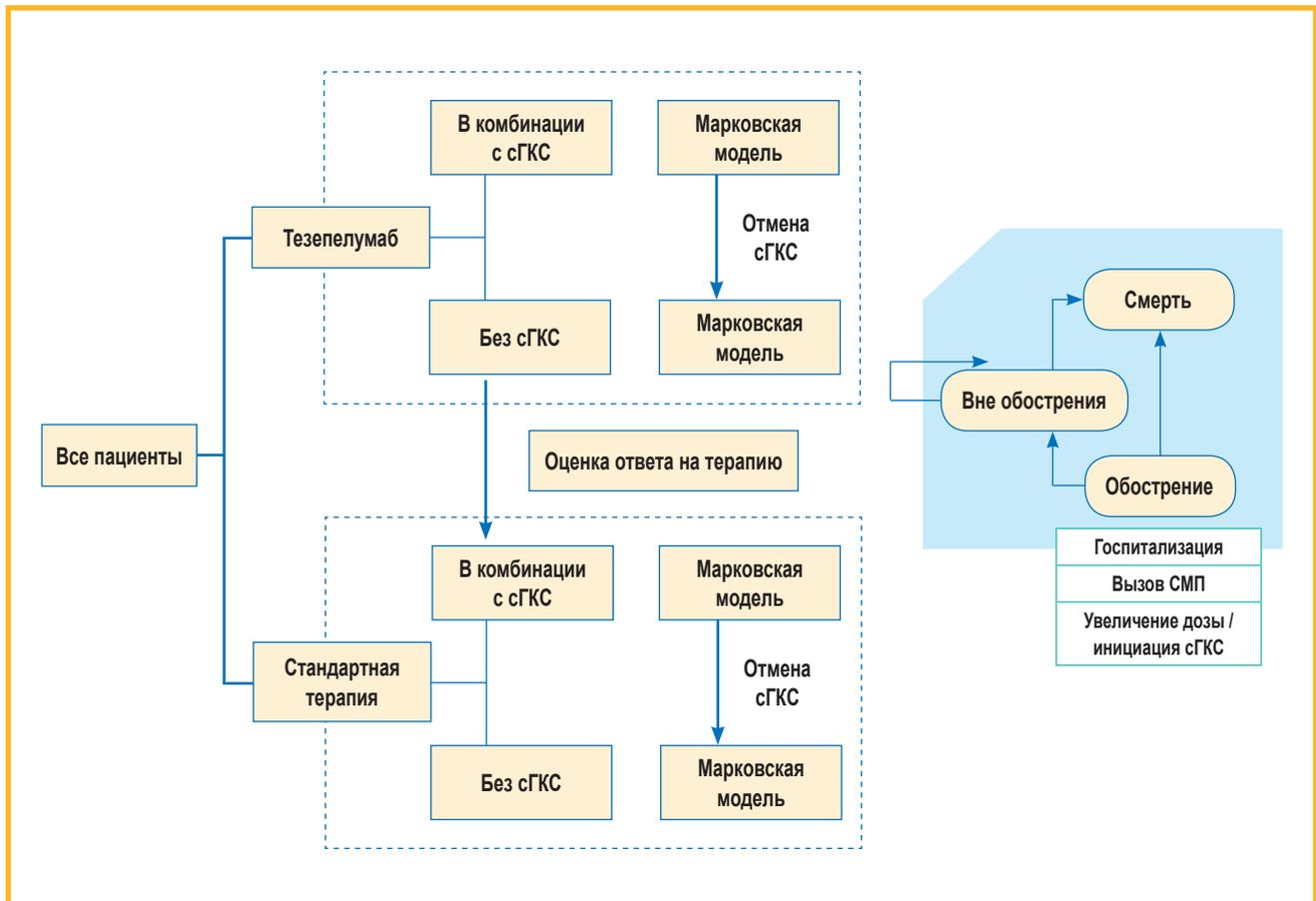


Рис. 1. Структура модели

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; СМП – скорая медицинская помощь.

Figure 1. Model structure

Учитываемые затраты

В модели были учтены следующие категории затрат:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением ТБА (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- не прямые затраты (недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) и выплаты по нетрудоспособности).

Затраты на лекарственную терапию

Стоимость лекарственных препаратов сравнения определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (расчет проводился 01.09.24). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывался налог на добавленную стоимость (НДС) (10 %) и средняя взвешенная оптовая надбавка (11,14 %). Стоимость препарата тезепелумаб была взята из протокола заседания комиссии по включению препаратов в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов от 28.08.24 и составила 50 400 руб. без НДС [21]. Расчет стоимости терапии препаратом тезепелумаб производился в соответствии с инструкцией – 210 мг подкожно 1 раз в 4 нед. [22].

Стоимость стандартной терапии ТБА определялась на основании результатов анализа средневзвешенных затрат на 1 пациента с ТБА в течение 1 года по данным оценки И.С. Крысанова и соавт. (2021) [6]. Итоговая стоимость терапии для анализа представлена в табл. 2.

Затраты, связанные с течением тяжелой бронхиальной астмы

Для расчета затрат системы обязательного медицинского страхования использованы коэффициенты затратоемкости, предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам [23] и средние нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи (Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, 2024) [24]:

- круглосуточный стационар – 45 517,80 руб. (с учетом поправочного коэффициента 0,65 – 29 586,57 руб.);
- вызов СМП – 4 159,32 руб.;

- амбулаторный визит по поводу заболевания – 1 870,90 руб.

Итоговая стоимость госпитализации в круглосуточный стационар при ухудшении контроля над БА составила 32 841,1 руб. (коэффициент затратоемкости st23.005, БА, взрослые – 1,11).

Частота амбулаторных визитов для различных состояний вне условий госпитализации рассчитывалась по данным J. Willson et al. [25].

Не прямые затраты

Не прямые затраты рассчитывались у пациентов только до достижения возраста 72 лет в соответствии с методологией расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [26]. Дополнительно проведена корректировка на уровень занятости для пациентов каждой рассматриваемой возрастной группы по данным Федеральной службы государственной статистики (рис. 2) [27].

В расчете не прямых затрат были учтены выплаты по причине временной нетрудоспособности и потери ВВП вследствие временной нетрудоспособности и смерти в связи с утратой экономической активности.

Оценка выплат по причине временной нетрудоспособности осуществлялась на основании данных о среднемесячной заработной плате в 2023 г. (73 709 руб.) по данным Федеральной службы государственной статистики [28]). Оценка недополученного ВВП проводилась на основании данных о доле оплаты труда наемных работников в составе ВВП – 40,3 % по состоянию на 2023 г. по данным Федеральной службы государственной статистики [29]. Для расчета потери ВВП за 1 день временной нетрудоспособности значение дневной заработной платы было умножено на 40,3 %. При смертельном исходе производился расчет недополученного ВВП до конца периода экономической активности.

Результаты

Через 5 лет моделирования применение препарата тезепелумаб позволит дополнительно получить 0,413 года жизни и 0,352 года качественной жизни на 1 пациента по сравнению с применением стандартной терапии. При этом увеличение прямых медицинских затрат составит 2 526 203 руб., а снижение общих

Таблица 2
Стоимость лекарственных препаратов

Table 2
Cost of the drug products

МНН	Лекарственная форма	Стоимость, руб.:			
		предельная без НДС	с НДС и ОП	1 доза	в 1-й и последующие годы терапии
Тезепелумаб (Тезспире)	Раствор для инъекций 110 мг / мл 1,91 мл	50 400	61 616	61 616	801 008
Стандартная терапия БА	–	–	–	106	38 816 [6]

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; БА – бронхиальная астма; ОП – оптовая надбавка.

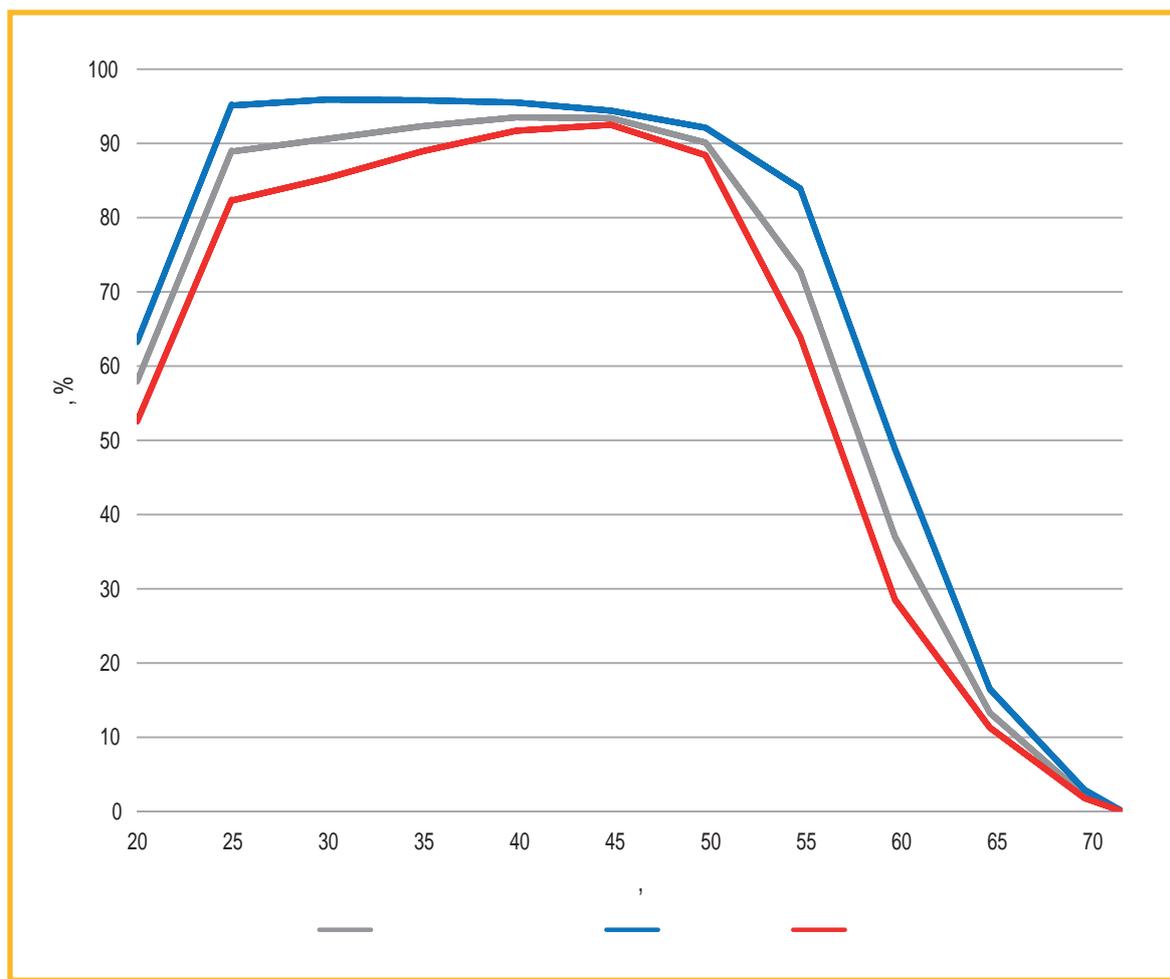


Рис. 2. Занятость населения, % [27]
 Figure 2. Population employment, % [27]

затрат – 2 069 322 руб. Отдельно были рассчитаны затраты в 1-й год моделирования, при этом показано снижение общих затрат на 245 393 руб. при увеличении прямых затрат в размере 717 084 руб.

Таким образом, стратегия назначения препарата тезепелумаб в составе стандартной терапии пациентов с ТБА приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов и снижению общих затрат (табл. 3).

Таблица 3
Результаты анализа затрат и эффективности терапии на 1 пациента за 5 лет

Table 3
Results of the cost-effectiveness analysis per patient for 5 years

Показатель	Тезепелумаб + стандартная терапия	Стандартная терапия	Разница
Добавленные годы жизни	4,669	4,256	0,413
Добавленные годы качественной жизни	3,323	2,971	0,352
Число дней нетрудоспособности	115	177	62
Общие затраты, руб., из них:	7 204 513	9 273 835	-2 069 322
• стоимость лекарственной терапии (ГИБП, СТ, сГКС), руб.	2 584 695	5 396	2 579 303
• прямые медицинские затраты (кроме лекарственной терапии), руб.	143 164	196 260	53 096
• непрямые затраты (выплаты по причине временной нетрудоспособности), руб.	917 345	1 417 538	-500 193
• потери ВВП вследствие временной нетрудоспособности и смерти, руб.	3 559 310	7 654 640	-4 095 330

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СТ – стандартная терапия; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ВВП – валовой внутренний продукт.

Анализ чувствительности

По данным анализа чувствительности подтверждены устойчивость полученных результатов к изменению цен на лекарственную терапию, процент ответа на терапию препаратом тезепелумаб и значение полезности для различных групп и вариантов терапии.

Обсуждение

На настоящий момент опубликовано несколько клинико-экономических исследований, по результатам которых подтверждена целесообразность применения ГИБП при ТБА в условиях здравоохранения РФ [5–7, 30]. Однако клинико-экономическое исследование целесообразности применения препарата тезепелумаб в сочетании со стандартной терапией по сравнению со стандартной терапией у пациентов с ТБА в РФ не проводилось.

Ранее продемонстрирована экономическая целесообразность применения препарата тезепелумаб у пациентов с ТБА с использованием моделирования в Канаде [31], а Канадским агентством по оценке технологий здравоохранения (*Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH*) применение препарата тезепелумаб (Тезспире) рекомендовано для лечения пациентов с ТБА [32]. Британским институтом по оценке технологий здравоохранения (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) тезепелумаб (Тезспире) также рекомендован в качестве дополнительного поддерживающего лечения ТБА. Препарат показан для пациентов старше 12 лет, когда лечение высокими дозами ИГКС в комбинации с другим поддерживающим лечением не дало достаточного эффекта [19].

Через 5 лет моделирования применение препарата тезепелумаб позволит дополнительно получить 0,413 года жизни и 0,352 года качественной жизни на 1 пациента. Увеличение прямых медицинских затрат составит 2 526 203 руб., а снижение общих затрат – 2 069 322 руб. за счет сокращения потерь ВВП по причине смерти и временной нетрудоспособности. Благодаря полученным результатам подтверждена экономическая целесообразность применения препарата тезепелумаб.

Заключение

Таким образом, терапия пациентов с ТБА препаратом тезепелумаб является клинико-экономически обоснованной: продемонстрировано увеличение продолжительности трудоспособного периода жизни, сокращение затрат на госпитализации и значительное предотвращение потерь ВВП со стороны государства.

Ограничения исследования

Исследование следует интерпретировать в контексте его ограничений.

Во-первых, данные для создания модели получены на основе данных РКИ NAVIGATOR [16]

и SOURCE [17]. Таким образом, модель отражает течение заболевания у 1 усредненного пациента с ТБА. В рамках исследования сделано допущение о сопоставимости характеристик целевой группы пациентов в анализе и соответствующих клинических испытаниях.

Во-вторых, для расчета стоимости медицинских услуг авторы опирались на ряд допущений, позволяющих получить наиболее консервативную оценку затрат, в т. ч. не учитывалась стоимость ведения коморбидных состояний. Показано, что ТБА является гетерогенным широко распространенным заболеванием, ассоциированным с коморбидной патологией, что существенно увеличивает затраты на ведение пациентов и экономическую выгоду от применения ГИБП [5–7].

В-третьих, в настоящем анализе расчетная стоимость лечения и ведения осложнений БА включала в себя только госпитализации, вызовы СМП и неотложный амбулаторный визит по причине обострения БА. При этом спектр медицинских осложнений, ассоциированных с БА, значительно шире. Однако в связи с отсутствием необходимых данных не представлялось возможным моделирование с необходимым уровнем достоверности результатов.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3 [Дата обращения 10.12.24].
2. Ненашева Н.М. Тезепелумаб – новый генно-инженерный биологический препарат для лечения тяжелой бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология*. 2023; (2): 3–13. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12872.
3. Global Initiative for Asthma. Summary Guide for Asthma Management and Prevention: for Adults, Adolescents and Children 6–11 years. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/12/GINA-Summary-Guide-2024-WEB-WMS.pdf> [Accessed: December 27, 2024].
4. Омеляновский В.В., ред. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. М.: Качество жизни; 2010.
5. Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Карпов О.И. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы. *Качественная клиническая практика*. 2019; (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078.
6. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Социально-экономическое бремя полипозного риносинусита в сочетании с бронхиальной астмой и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика*. 2021; (3): 16–30. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-3-16-30.
7. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита и влияние на него дупилумаба. *Качественная клиническая практика*. 2020; (3): 15–26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26.
8. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.
9. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

10. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38. Доступно на: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94556>
11. Akenroye A., McCormack M., Keet C. Severe asthma in the US population and eligibility for mAb therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (4): 1295–1297.e1296. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.009.
12. Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the international severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
13. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma*. 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
14. Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 268. DOI: 10.1186/s12931-020-01505-x.
15. Corren J., Parnes J.R., Wang L. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.
16. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
17. Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA565]. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629> [Accessed: January 26, 2024].
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tezepelumab for treating severe asthma. Technology appraisal guidance. TA880. 2023. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/resources/tezepelumab-for-treating-severe-asthma-pdf-82613726899909> [Accessed: January 26, 2024].
20. Демоскоп Weekly. Таблицы жизни в России за 2014 год – база данных о смертности людей. Россия. Таблицы продолжительности жизни по годам смерти (периодам), 1959–2014. Доступно на: <https://www.demoscope.ru/weekly/search.php>
21. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 28 августа 2024 года. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7810> [Дата обращения: 28.09.24].
22. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению: Тезспире (тезепелумаб). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=8aef56a3-5fee-4b98-be6b-562dfb02bbb3 [Дата обращения: 28.08.24].
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 26.01.23 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 31-2/И/2-1075 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/749) и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара. Доступно на: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf>
24. Правительство Российской Федерации. Постановление от 28.12.23 № 2353. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов. Доступно на: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202312290105> [Дата обращения: 21.05.24].
25. Willson J., Bateman E.D., Pavord I. et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2014; 12 (4): 447–459. DOI: 10.1007/s40258-014-0107-8.
26. Приказ Минэкономразвития России № 192, Минздравсоцразвития России № 323н, Минфина России № 45н, Росстата № 113 от 10.04.12. Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129302/
27. Федеральная служба государственной статистики. Уровень занятости населения по возрастным группам. В кн.: Рабочая сила, занятость и безработица в России (по результатам выборочных обследований рабочей силы) 2024. Статистический сборник. М.: Росстат; 2024: 31. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Rab_sila_2024.pdf [Дата обращения: 21.06.2024].
28. Федеральная служба государственной статистики. Рынок труда, занятость и заработная плата. Доступно на: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries [Дата обращения: 21.05.24].
29. Федеральная служба государственной статистики. ВВП годы по доходам (с 1995 г.). Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/search?q=ВВП+годы+по+доходам+%28с+1995г.+%29> [Дата обращения: 21.05.24].
30. Недогада С.В., Саласюк А.С., Авдеев С.Н. и др. Анализ клинико-экономической эффективности применения бенрализумаба в сравнении со стандартной терапией у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика, и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): 527–536. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.223.
31. Habash M., Guiang H., Mayers I. et al. Cost-effectiveness of tezepelumab in Canada for severe asthma. *J. Med. Econ.* 2023; 26 (1): 902–914. DOI: 10.1080/136696998.2023.2234235.
32. CDAAMC. Tezepelumab. 2022. Available at: <https://www.cadth.ca/tezepelumab>

Поступила: 21.01.25
Принята к печати: 24.02.25

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3 [Accessed: December 10.12.2024] (in Russian).
2. Nenasheva N.M. [Tezepelumab – a new genetically engineered biological drug for the treatment of severe bronchial asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2023; (2): 3–13. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12872 (in Russian).
3. Global Initiative for Asthma. Summary Guide for Asthma Management and Prevention: for Adults, Adolescents and Children 6–11 years. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/12/GINA-Summary-Guide-2024-WEB-WMS.pdf> [Accessed: December 27, 2024].
4. Omel'yanovskiy V.V., ed. [Social-economic burden of asthma and COPD in the Russian Federation]. Moscow: Kachestvo zhizni; 2010 (in Russian).
5. Zyryanov S.K., Dyakov I.N., Karpov O.I. [Modeling of the impact of biological drugs in the economic burden of severe asthma]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019; (3): 4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10078 (in Russian).
6. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. [A social-economic burden of rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma and influence of dupilumab]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021; (3): 16–30. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-3-16-30 (in Russian).
7. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Karpov O.I., Ermakova V.Yu. [Influence of dupilumab on the economic burden of severe asthma and atopic dermatitis]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020; (3): 15–26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-15-26 (in Russian).
8. Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. [Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)]. *Terapevicheskii arkhiv*. 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713 (in Russian).
9. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenko K.V. et al. [The prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2018;

- 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
10. Nenasheva N.M. [Biological therapy of bronchial asthma: present and future]. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38. Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94556> [in Russian].
 11. Akenroye A., McCormack M., Keet C. Severe asthma in the US population and eligibility for mAb therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (4): 1295–1297.e1296. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.009.
 12. Denton E., Price D.B., Tran T.N. et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the international severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9 (7): 2680–2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
 13. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma*. 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
 14. Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 268. DOI: 10.1186/s12931-020-01505-x.
 15. Corren J., Parnes J.R., Wang L. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.
 16. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
 17. Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma. Technology appraisal guidance [TA565]. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565/resources/benralizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82607084018629> [Accessed: January 26, 2024].
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tezepelumab for treating severe asthma. Technology appraisal guidance. TA880. 2023. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/resources/tezepelumab-for-treating-severe-asthma-pdf-82613726899909> [Accessed: January 26, 2024].
 20. Demoscope Weekly. [Russia life tables 2014 the human mortality database. Russia. Life tables by year of death (period), 1959–2014]. Available at: <https://www.demoscope.ru/weekly/search.php> (in Russian).
 21. Ministry of Health of the Russian Federation. [Minutes of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7810> [Accessed: September 28, 2024] (in Russian).
 22. The State Register of Medicines. [Instructions for medical use: Tezspire (tezepelumab)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8aef56a3-5fee-4b98-be6b-562dfb02bbb3 [Accessed: August 28, 2024] (in Russian).
 23. Ministry of Health of the Russian Federation. [Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory health insurance (joint letter dated January 26, 2023 of the Ministry of Health of the Russian Federation No.31-2/1/2-1075 and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No.00-10-26-2-06/749) and decoding of groups for medical care provided in an inpatient setting, and decoding of groups for medical care provided in a day hospital]. Available at: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf> (in Russian).
 24. Russian Federation. [Decree of the Government of the dated December 28, 2023 No. 2353 “On the Program of State Guarantees for the provision of free medical care to citizens for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202312290105> [Accessed: May 21, 2024] (in Russian).
 25. Willson J., Bateman E.D., Pavord I. et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2014; 12 (4): 447–459. DOI: 10.1007/s40258-014-0107-8.
 26. [Order of the Ministry of Economic Development of Russia No.192, Ministry of Health and Social Development of Russia No.323n, Ministry of Finance of Russia No.45n, Rosstat No.113 of 04/10/2012. On approval of the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129302/ (in Russian).
 27. Federal State Statistics Service. [The employment rate of the population by age group. In: Labor force, employment and unemployment in Russia (based on the results of sample surveys of the labor force) 2024. Statistical collection]. Moscow: Rosstat; 2024: 38. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Rab_sila_2024.pdf [Accessed: June 21, 2024] (in Russian).
 28. Federal State Statistics Service. [Labor market, employment and wages]. Available at: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries [Accessed: May 21, 2024] (in Russian).
 29. Federal State Statistics Service. [GDP years by income (since 1995)]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/search?q=ВВП+годы+но+дохода м+%28с+1995+г.+%29> [Accessed: May 21, 2024] (in Russian).
 30. Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Avdeev S.N. et al. [Analysis of the clinical and economic effectiveness of using benralizumab in comparison with standard therapy in patients with severe bronchial asthma]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika, i farmakoepidemiologiya*. 2023; 16 (4): 527–536. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.223 (in Russian).
 31. Habash M., Guiang H., Mayers I. et al. Cost-effectiveness of tezepelumab in Canada for severe asthma. *J. Med. Econ.* 2023; 26 (1): 902–914. DOI: 10.1080/13696998.2023.2234235.
 32. CDAAMC. Tezepelumab. 2022. Available at: <https://www.cadth.ca/tezepelumab>

Received: January 21, 2025

Accepted for publication: February 24, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Недогода Сергей Владимирович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 97-42-51; e-mail: nedogodasv@mail.ru (SPIN-код: 7005-7846; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>)

Sergey V. Nedogoda, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8442) 97-42-51; e-mail: nedogodasv@mail.ru (SPIN-code: 7005-7846; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследова-

тельного центра по профилю «Пульмонология»; 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 In-

stitute 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; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Саласюк Алла Сергеевна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 97-42-53; e-mail: salasyukas@outlook.com (SPIN-код: 2651-2916; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>)

Alla S. Salasyuk, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8442) 97-42-53; e-mail: salasyukas@outlook.com (SPIN-code: 2651-2916; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>)

Барыкина Ирина Николаевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 97-42-53; e-mail: irinbarykin@yandex.ru (SPIN-код: 5894-7499; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>)

Irina N. Barykina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Edu-

cation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8442) 97-42-53; e-mail: irinbarykin@yandex.ru (SPIN-code: 5894-7499; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>)

Лутова Виктория Олеговна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 97-42-53; e-mail: 3asabird@inbox.ru (SPIN-код: 4601-9910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>)

Victoria O. Lutova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8442) 97-42-53; e-mail: 3asabird@inbox.ru (SPIN-code: 4601-9910; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0646-5824>)

Попова Екатерина Андреевна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 97-42-53; e-mail: cutting_saw@mail.ru (SPIN-код: 6983-1086; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>)

Ekaterina A. Popova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8442) 97-42-53; e-mail: cutting_saw@mail.ru (SPIN-code: 6983-1086; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-7718>)

Участие авторов

Недогода С.В., Авдеев С.Н., Саласюк А.С. – концепция и дизайн исследования

Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. – сбор и обработка материала

Саласюк А.С. – статистическая обработка

Саласюк А.С., Недогода С.В., Авдеев С.Н., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. – написание текста

Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.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

Nedogoda S.V., Avdeev S.N., Salasyuk A.S. – concept and design of the study

Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. – collection and processing of the material

Salasyuk A.S. – statistical processing

Salasyuk A.S., Nedogoda S.V., Avdeev S.N., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. – writing the text

Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. – text editing

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

Эффективность дозированного аэрозольного ингалятора сальбутамола и будесонида в качестве профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с легкой бронхиальной астмой

А.Р.Доротенко¹✉, М.С.Шустова¹, Е.А.Орлова^{2,3}, М.В.Вершинина^{4,5}, А.Б.Песков^{6,7}, Ю.Г.Шварц⁸, Л.И.Сурякова⁹, Р.Т.Кардинов^{10,11}

- ¹ Общество с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 123112, Россия, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, 21, стр. 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 4»: 440067, Россия, Пенза, ул. Светлая, 1
- ³ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, 8А
- ⁴ Общество с ограниченной ответственностью «ОЛПА-МЕД»: 105554, Россия, Москва, ул. 9-я Парковая, 8А
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2
- ⁶ Государственное учреждение здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»: 432063, Россия, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 614054, Россия, Пермь, ул. Целинная, 27
- ¹⁰ Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 44 Территориального управления Фрунзенского административного района»: 192071, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 20
- ¹¹ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»: 195271, Санкт-Петербург, Россия, Кондратьевский проспект, 72, лит. А

Резюме

Фиксированная комбинация будесонида и альбутерола (сальбутамола) (БДА) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций продемонстрировала эффективность и безопасность по результатам нескольких международных клинических исследований III фазы у взрослых, подростков и детей с бронхиальной астмой (БА). Представленное клиническое исследование является частью программы по изучению применения БДА у пациентов с БА в сочетании с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой (БФН). **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения комбинации будесонид / сальбутамол по сравнению с плацебо у пациентов с БА в сочетании с БФН. **Материалы и методы.** Взрослые пациенты с БФН (определялся как падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $\geq 20\%$ от показателей до физической нагрузки (ФН)), принимавшие участие в двойном слепом перекрестном исследовании, были рандомизированы в группы однократного применения исследуемых препаратов в последовательности БДА (160 / 180 мкг) / плацебо ($n = 31$) или в обратной последовательности ($n = 33$). Серийные измерения ОФВ₁ проводились за 5 мин до и через 30 мин после применения препаратов (т. е. за 5 мин до теста с ФН (ТФН) на тредмиле; исходное значение), а также через 5, 10, 15, 30 и 60 мин после ФН. В качестве первичной конечной точки эффективности использовался максимальный процент падения ОФВ₁ от исходных значений в течение 60 мин после ТФН. **Результаты.** При применении БДА средний максимальный процент падения ОФВ₁ в течение 60 мин после ТФН составил 6,95 % vs 22,4 % при применении плацебо (разность между препаратами – 17,52 % (95%-ный доверительный интервал – 15,25–19,78 %; $p < 0,001$). Протективный эффект в отношении предотвращения БФН (определялся максимальным падением ОФВ₁ после ТФН $< 10\%$) был достигнут у большего числа пациентов после применения БДА по сравнению с плацебо (75,0 и 3,1 % соответственно; $p < 0,001$). Продемонстрировано наличие эффекта как в общей популяции исследования, так и в субпопуляциях пациентов, у которых применялись и не применялись ингаляционные глюкокортикостероиды. В рамках исследования однократное применение БДА отмечено удовлетворительной переносимостью. **Заключение.** По результатам исследования подтверждена возможность применения БДА (160 / 180 мкг) в качестве нового и эффективного фармакологического метода профилактики БФН.

Ключевые слова: бронхоспазм, бронхиальная астма, сальбутамол, будесонид, ингаляционные глюкокортикостероиды, астма физического усилия.

Конфликт интересов. Доротенко А.Р., Шустова М.С. – сотрудники компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Остальные авторы принимали участие в настоящем исследовании, спонсируемом ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Всеми авторами подтверждено отсутствие другого конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Клиническое исследование, являющееся предметом оригинальной статьи, осуществлялось при спонсорской поддержке ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с протоколом, принципами Хельсинкской декларации, стандартами Руководства по надлежащей клинической практике (*Consolidated Guideline for Good Clinical Practice*) Международной конференции

по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), а также в соответствии с другим законодательством, принятым в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе. Условием для проведения данного исследования являлись Разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.10.23 № 592 и одобрение исследования Советом по этике, локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все пациенты подписали форму информированного согласия до проведения каких-либо процедур.

© Доротенко А.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Доротенко А.Р., Шустова М.С., Орлова Е.А., Вершинина М.В., Песков А.Б., Шварц Ю.Г., Сурякова Л.И., Сардинов Р.Т. Эффективность дозированного аэрозольного ингалятора салбутамола и будесонида в качестве профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у пациентов с легкой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 390–401. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-390-401

Efficacy of salbutamol and budesonide metered-dose inhaler in preventing exercise-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma

Artem R. Dorotenko¹✉, Mariia S. Shustova¹, Ekaterina A. Orlova^{2,3}, Maria V. Vershinina^{4,5}, Andrey B. Peskov^{6,7}, Yuri G. Schwartz⁸, Larisa I. Sursiakova⁹, Ruslan T. Sardinov^{10,11}

- Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”: 1-y Krasnogvardeyskiy pr-d 21, build. 1, Moscow, 123112, Russia
- State Budgetary Institution of Healthcare “Clinical Hospital No.4”: ul. Svetlaya 1, Penza, 440067, Russia
- Penza Institute for Advanced Medical Studies – A branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russian Federation: ul. Stasova 8A, Penza, 440060, Russia
- Limited Liability Company “OLLA-MED”: ul. 9-ya Parkovaya 8A, Moscow, 105554, Russia
- Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- State Healthcare Institution “Ulyanovsk Regional Clinical Hospital”: ul. 3-go Internacionala 7, Ulyanovsk, 432063, Russia
- The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Ulyanovsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 42, Ulyanovsk, 432017, Russia
- Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol’shaya Kazach’ya 112, Saratov, 410012, Russia
- Federal State Budgetary Institution of Health Care “Perm Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency”: ul. Tselinnaya 27, Perm’, 614054, Russia
- Saint Petersburg State Healthcare Institution “City Polyclinic No.44, Frunzensky Administrative District Territorial Administration”: ul. Budapeshtskaya 20, Saint Petersburg, 192071, Russia
- Private Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg Medical and Social Institute”: Kondrat’evskiy prosp. 72, lit. A, Saint Petersburg, 195271, Russia

Abstract

Budesonide/albuterol (salbutamol) combination (BDA) is a fixed combination of salbutamol (albuterol) and budesonide in the form of a metered-dose aerosol for inhalation, the efficacy and safety of which have been demonstrated by several international phase III clinical trials in adults, adolescents, and children with asthma. This clinical trial is part of a program to study BDA in asthma patients with exercise-induced bronchospasm (EIB). **The aim** of the study was to evaluate the efficacy and safety of budesonide/salbutamol compared with placebo in patients with asthma and EIB. **Methods.** Adult patients with EIB (defined as a fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 20% from pre-exercise (PE) values) participating in a double-blind, crossover study were randomized to a single dose of study medication in the sequence BDA (160/180 mcg)/placebo ($n = 31$) or the reverse sequence ($n = 33$). Serial FEV₁ measurements were made 5 min before and 30 min after drug administration (i.e., 5 min before the treadmill exercise challenge (ECT); baseline) and 5, 10, 15, 30, and 60 min after PE. The primary efficacy endpoint was the maximum percentage fall in FEV₁ from baseline at 60 min after ECT. **Results.** With BDA, the mean maximum percentage of FEV₁ decline within 60 minutes after ECT was 6.95% vs 22.4% with placebo (the difference between the drugs was 17.52% (95% confidence interval was 15.25 – 19.78%; $p < 0.001$). The protective effect in preventing EIB (determined by the maximum decline in FEV₁ after ECT < 10%) was achieved in a greater number of patients after BDA compared with placebo (75.0% and 3.1%, respectively; $p < 0.001$). The effect was demonstrated both in the overall study population and in the subpopulations of patients who received and did not receive inhaled corticosteroids. The single dose of BDA showed satisfactory tolerability in the study. **Conclusion.** The study results confirmed the possibility of using BDA (160/180 mcg) as a new and effective pharmacological method to prevent EIB.

Key words: bronchospasm, asthma, salbutamol, budesonide, inhaled corticosteroids, exercise-induced asthma.

Conflict of interest. A.R.Dorotenko and M.S.Shustova are employees of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. The remaining authors participated in this study sponsored by AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. All authors confirmed the absence of other conflicts of interest that must be reported.

Funding. The clinical trial described in this original article was carried out with the sponsorship of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the protocol, principles of the Helsinki Declaration, standards of the Consolidated Guideline for Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, and other legislation adopted in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union. The study was

conducted with the Permission of the Ministry of Health of the Russian Federation No.592 dated 17.10.23 and approval of the study by the Ethics Council and local ethics committees of the study sites. All patients signed an informed consent form before any procedures.

© Dorotenko A.R. et al., 2025

For citation: Dorotenko A.R., Shustova M.S., Orlova E.A., Verzhinina M.V., Peskov A.B., Schwartz Yu.G., Sursiakova L.I., Sardinov R.T. Efficacy of salbutamol and budesonide metered-dose inhaler in preventing exercise-induced bronchoconstriction in patients with mild asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 390–401 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-390-401

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН) – термин, используемый для описания острого уменьшения просвета дыхательных путей в связи с увеличением физической активности. Несмотря на то, что БФН часто присутствует у пациентов с бронхиальной астмой (БА), он также может развиваться у лиц без соответствующего диагноза [1]. Как правило, БФН выявляется при проведении серийных спирометрических измерений, включая временные точки до и после физической нагрузки (ФН) [2]. При этом в различных литературных источниках описано использование различных пороговых значений ухудшения легочной функции, соответствующих БФН. Так, одним из критериев, наиболее часто используемых для выявления БФН, является снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после ФН на $\geq 10\%$ [2]. Тем не менее для целей использования в качестве критерия включения в клинических исследованиях принято использовать более консервативный подход, основанный на выборе порогового уровня 20% [3–5].

По данным существующих рекомендаций по контролю над БФН описываются как фармакологические, так и нефармакологические способы лечения данного состояния, степень доказательности которых сильно варьируется. Так, описано применение ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) как минимум за 15 мин до начала выполнения ФН пациентами с БФН [2]. Если симптоматика БФН сохраняется, несмотря на ингаляцию КДБА до ФН, имеющиеся данные свидетельствуют в пользу целесообразности ежедневного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также ежедневного приема антагониста лейкотриеновых рецепторов или приема стабилизатора тучных клеток перед выполнением ФН [2]. Кроме того, для снижения частоты и тяжести БФН рекомендуется использовать и немедикаментозные методы, например, проведение соответствующей разминки и разогрева перед ФН, а также проведение регулярных тренировок адекватной интенсивности [6].

Разработана новая фиксированная комбинация иГКС будесонида и коротко- / быстродействующего агониста β_2 -адренорецепторов альбутерола (салбутамола сульфата) в форме дозированного аэрозоля для ингаляций (ДАИ). Эффективность и безопасность данной комбинации ранее была продемонстрирована по результатам нескольких международных клинических исследований III фазы у взрослых пациентов, подростков и детей с БА [7, 8]. Описанная комбинация будесонид / альбутерол (салбутамола) (БДА) также была зарегистрирована Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных

средств США (*The Food and Drug Administration – FDA* от 10.01.23) в качестве нового лекарственного препарата для применения под торговым наименованием Айрсупра® (*Airsupra*®).

БДА ДАИ предполагается применять по потребности в случае развития соответствующей симптоматики у взрослых пациентов с БА вне зависимости от типа базисной терапии. При назначении БДА ДАИ дополнительно улучшается функция легких, при этом возможно добиться лучшего контроля над БА по сравнению с применением как салбутамола, так и будесонида по отдельности [7]. При использовании «по требованию» фиксированной комбинации, содержащей как противовоспалительный препарат, так и бронходилататор, обеспечивается лучший контроль над БА, снижается риск развития симптомов по сравнению с применением только одного бронходилататора [8].

Важно отметить, что механизм действия БДА ДАИ также потенциально позволяет предотвращать БФН. Благоприятный эффект БДА ДАИ в отношении БФН показан по данным клинического исследования [5].

Целью исследования III фазы является оценка эффективности и безопасности однократного применения комбинации будесонида и салбутамола в форме ДАИ у взрослых пациентов с БА, осложненной БФН, для подтверждения протективных эффектов данной терапии у пациентов указанной категории и получения клинических данных для последующей регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации.

Материалы и методы

Дизайн и процедуры исследования. В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования 2 исследуемых препарата (ИП) применялись в 2 последовательностях, при этом подразумевалось однократное применение каждого из них в 2 периодах.

Исследование (NCT06245551) проводилось в 6 центрах различных регионов Российской Федерации с декабря 2023 по июнь 2024 г. В рамках данного исследования осуществлялись 2 визита скрининга (визит 1 и визит 2), 2 визита применения исследуемой терапии (визит 3 и визит 4), а также телефонный звонок в рамках последующего наблюдения (рис. 1). На каждом визите у пациентов выполнялась спирометрия на временных точках до и после теста с ФН (ТФН) на тредмиле (беговой дорожке). В рамках каждого визита первые спирометрические измерения до ФН проводились в одно и то же время (в течение 1 ч от времени проведения спирометрии на визите 1, но не позднее 11 : 00 утра).



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: ФН – физическая нагрузка; БФН – бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; ТФН – тест с физической нагрузкой; БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамол; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; AUC_{0-30 мин} – площадь под кривой в интервале от 0 до 30 мин.

Figure 1. Study design

Пациенты были рандомизированы централизованно в соотношении 1 : 1 с помощью соответствующей интерактивной системы в одну из двух последовательностей применения ИП: БДА / плацебо или плацебо / БДА, где БДА – будесонид / сальбутамол 160 / 180 мкг (в виде 2 ингаляций по 80 / 90 мкг); плацебо также применялось в виде 2 ингаляций.

В рамках рандомизации пациенты также были стратифицированы в зависимости от того, проводилась ли у них базисная терапия иГКС – с иГКС (т. е. пациент использует иГКС в качестве базисной терапии с добавлением КДБА «по требованию») либо без иГКС (т. е. пациент использует только КДБА «по требованию»). Оба ИП были представлены в лекарственной форме ДАИ с применением технологии *Aerosphere* для доставки суспензии, которая позволяет обеспечить единообразное получение дозы при ингаляции [9], и были произведены французским подразделением компании «АстраЗенека».

Кроме того, на визите 2 (2-й визит скрининга) у пациентов также однократно проводилась ингаляция плацебо. ТФН с соответствующими спирометрическими измерениями проводился каждый раз во время визитов в исследовательский центр.

От момента рандомизации и до закрытия базы данных в отношении пациентов, а также исследователей и сотрудников спонсора, участвующих в проведении лечения и клинической оценке состояния пациентов, был предусмотрен режим заслепления, подразумевающий скрытие информации об использованном ИП. БДА и плацебо были визуально идентичны, за исключением этикеток. Для поддержания заслепления соответствующий разослепленный сотрудник клинических центров проводил дополнительную маркировку ИП; при этом разослепленные сотрудники не участвовали в проведении лечения и клинической оценке состояния пациентов исследования.

Критерии отбора пациентов. К участию в исследовании были допущены пациенты женского или мужского пола в возрасте 18–70 лет включительно при наличии диагноза БА (согласно критериям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* – GINA)) на протяжении

как минимум 6 мес. до визита 1. В качестве терапии БА пациенты должны были получать либо КДБА в режиме «по требованию», либо базисную терапию иГКС в стабильных дозах, от низких до средних (согласно GINA, 2023 [10] и локальным клиническим рекомендациям) с возможностью применения КДБА «по требованию» на протяжении по крайней мере 4 нед.

На визите 1 требовалось подтвердить наличие у пациента БФН, что определялось как падение абсолютных значений ОФВ₁, наблюдаемых в течение 60 мин после ТФН, на $\geq 20\%$ от значений, измеренных за 5 мин до ФН; при этом наилучшие значения ОФВ₁ до теста с ФН должны были составлять $\geq 70\%$ ^{долж.}. На визите 2 все пациенты получали плацебо и были допущены к участию в исследовании при наличии следующих критериев:

- ОФВ₁ $\geq 70\%$ ^{долж.} на временных точках до ФН, до и после применения препарата, при этом наилучшие значения до применения препарата и до нагрузки должны были отличаться от соответствующего значения на визите 1 не более чем на $\pm 20\%$;
 - подтверждение БФН (как на визите 1, так и на визите 2);
 - отсутствие инфекции дыхательных путей или обострения БА в промежутке между визитами 1 и 2.
- Критерии невключения:**
- наличие хронической обструктивной болезни легких или прочих клинически значимых заболеваний легких;
 - наличие в анамнезе жизнеугрожающей БА;
 - сохраняющейся инфекции дыхательных путей;
 - наличие каких-либо клинически значимых острых или хронических заболеваний, отличных от БА, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на параметры эффективности или безопасности;
 - наличие непереносимости ФН;
 - применение системных ГКС в течение последних 3 мес. от визита 1;
 - если базисная терапия БА не соответствовала разрешенным в исследовании опциям (прием КДБА или иГКС на протяжении как минимум 4 нед. перед визитом 1).

Пациенты были рандомизированы для последующего назначения ИП при условии соответствия перечисленным критериям, а также при условии подтверждения стабильности спирометрических показателей.

Тест с физической нагрузкой и спирометрия. Во время исследования запланировано проведение стандартизированного ТФН на моторизованном тредмиле в соответствии с руководством Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) [11]. В помещении для проведения ТФН поддерживались следующие условия окружающей среды:

- низкая относительная влажность воздуха ($\leq 35\%$);
- комнатная температура ($20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$).

Для коррекции данных параметров в центрах использовались осушитель воздуха или кондиционер. Пациенты выполняли ТФН без лицевой маски.

На всех визитах ТФН проводился примерно в одно и то же время (± 2 ч от времени проведения ТФН на визите 1), длительность каждого ТФН составляла 6–8 мин.

На визите 1 проводился тест с максимальной ФН, целью которого являлось определение уровня индивидуальной ФН пациента. Во время ТФН на визите 1 проводилась коррекция скорости и угла наклона тредмила с целью достижения индивидуальной максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (рассчитываемой как 220 минус возраст в годах) и поддержания ЧСС на уровне $\geq 80\%_{\text{max}}$. Во время последующих ТФН, проводимых на визитах 2, 3 и 4, были использованы индивидуальные настройки для каждого пациента с незначительной их коррекцией при необходимости. Дополнительно проводился непрерывный мониторинг ЧСС с помощью нагрудного датчика от момента начала ТФН и вплоть до 60-й минуты после его завершения.

Спирометрия проводилась согласно стандартам ATS / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) и локальным руководствам с использованием собственного оборудования клинических центров [12, 13]. Проведение ТФН соответствовало расписанию серийных спирометрических измерений. Спирометрия до ТФН проводилась примерно за 35 и 5 мин перед ФН на визите 1 (измерение исходных значений), а на других визитах – примерно за 5 мин до применения препарата и через 30 мин после (т. е. за 5 мин до ТФН; измерение исходных значений). Спирометрия после ТФН выполнялась через 5, 10, 15, 30 и 60 мин после завершения ТФН. Каждый раз при проведении спирометрии до применения препарата и до ТФН максимальное количество маневров не превышало 8, при этом для анализа выбиралось наивысшее значение из 3 приемлемых и 2 воспроизводимых спирометрических маневров. При проведении каждой спирометрии после ТФН использовалось наивысшее значение из 2 приемлемых спирограмм.

Для достижения целей исследования были проанализированы следующие спирометрические параметры: ОФВ_1 , форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ и пиковая скорость выдоха. Должные значения ОФВ_1 и ФЖЕЛ рассчитывались при помощи системы должных уравнений Европейского сообщества угля и стали (*European Community for Coal and Steel – ECCS*, 1993) [14].

тывались при помощи системы должных уравнений Европейского сообщества угля и стали (*European Community for Coal and Steel – ECCS*, 1993) [14].

Конечные точки. Первичной конечной точкой являлся максимальный процент падения значений ОФВ_1 , наблюдаемых на протяжении до 60 мин после ТФН от исходных значений. В качестве исходных использовались значения ОФВ_1 , полученные после применения препарата, но до ФН, что соответствовало значению, полученному через 30 мин после применения ИП, т. е. за 5 мин до ТФН на визитах 3 и 4 (применительно к соответствующему ИП).

В качестве вторичной конечной точки эффективности использовался показатель доли (%) пациентов, в отношении которых был продемонстрирован протективный эффект препарата (далее – пациенты, достигшие ответа). Данная конечная точка оценивалась с использованием 2 различных пороговых уровней максимального падения ОФВ_1 после ТФН: < 10 и $< 20\%$. Кроме того, в качестве вторичной конечной точки был изучен показатель доли (%) падения ОФВ_1 от исходных значений к каждой временной точке в течение 60 мин после ТФН, а также площадь под кривой изменения значений ОФВ_1 от исходных значений за интервал от 0 до 30 мин ($\text{AUC}_{0\text{--}30\text{ мин}}$) после ТФН.

Оценка безопасности и переносимости проводилась на основании нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ.

Статистический анализ. Допущения, заложенные в определение размера выборки, были основаны на ранее проведенном клиническом исследовании будесонида / сальбутамола со схожим дизайном и популяцией пациентов [5]. При условии использования разности максимального падения ОФВ_1 от исходных значений до 60 мин после ТФН, составлявшей $-6,52\%$, и соответствующего стандартного отклонения $13,27\%$, размер выборки, составлявший 28 участников на каждую последовательность применения ИП, позволяет обеспечить 95%-ную статистическую мощность для выявления различий между БДА и плацебо на основании 2-стороннего 95%-го доверительного интервала (ДИ).

Исходя из допущения о частоте выбывания примерно 8 (10 %) участников, размер выборки в этом исследовании составил 64 рандомизированных участника (32 рандомизированных участника на каждую последовательность).

Анализ первичной конечной точки эффективности был проведен с использованием модели смешанных эффектов, в которую в качестве категориальных фиксированных эффектов были включены вид терапии, период терапии и последовательность применения вида терапии, а специфичные для конкретных периодов исходные значения ОФВ_1 и усредненные по периодам исходные значения ОФВ_1 – в качестве непрерывных ковариат; кроме того, пациент учитывался как случайный эффект внутри последовательности применения терапии. Результаты были приведены в виде оценки средней разности между видами терапии, соответствующего 95%-го ДИ и значения p . Аналогично при помощи добавления в модель факто-

ра фоновой терапии (с иГКС и без иГКС) и его взаимодействия с фактором терапии исследования были оценены разности между видами терапии в субпопуляциях по фоновой терапии.

Анализ вторичных конечных точек – максимального процента падения $ОФВ_1$ от исходных значений к 60-й минуте после ТФН, с использованием пороговых значений как $< 10\%$, так и $< 20\%$, проводился путем оценки шансов достижения протективного эффекта и предотвращения БФН с использованием обобщенной линейной смешанной модели с функцией логарифмических связей для сравнения видов терапии. Для анализа были использованы те же факторы, что и для первичной конечной точки.

Значения $AUC_{0-30\text{ мин}}$ для $ОФВ_1$ после физической нагрузки. Указанные значения анализировались в качестве дополнительной вторичной конечной точки с использованием модели смешанных эффектов, аналогичной описанной для первичной конечной точки.

Для контроля ошибки I типа на уровне 5% применялась стратегия иерархического проведения тестирования [15, 16]. Сравнение ИП проводилось в общей популяции в следующем порядке: первичная конечная точка и вторичная конечная точка, представляющая особый интерес (доля участников (%), максимальный показатель падения $ОФВ_1$ после ТФН у которых составлял $< 10\%$). В отношении прочих вторичных конечных точек и анализа в подгруппах участников в зависимости от режима фоновой терапии коррекция на множественность сравнений не проводилась; они представлены лишь с описательными целями.

Параметры безопасности представлены с использованием описательной статистики.

Результаты

Распределение пациентов и исходные характеристики. Процедуры скрининга прошли 77 пациентов, 64 из них были рандомизированы следующим образом:

- 31 – в последовательность БДА / плацебо;
- 33 – в последовательность плацебо / БДА.

Все 64 пациента завершили исследование и были включены в анализ эффективности и безопасности. Из всех рандомизированных базисную терапию иГКС получал 41 (64,1 %) пациент.

Обе последовательности применения ИП были хорошо сбалансированы по демографическим характеристикам и исходным показателям функции внешнего дыхания (ФВД) (см. таблицу). В группе БДА / плацебо доля женщин была выше, чем мужчин (61,3 % vs 38,7 %) по сравнению с группой плацебо / БДА (51,5 % vs 48,5 %). Средний возраст пациентов общей популяции составлял 41,1 года (18–66 лет), за исключением 2 пациентов; все пациенты были моложе 65 лет.

Оценка исходных характеристик ФВД проводилась на визитах 1, 2 и 3 (до рандомизации): на всех 3 визитах значения $ОФВ_1$ до ТФН составляли 70–164 %^{долж.}, в то время как медиана максимального падения $ОФВ_1$ после ТФН составила 24,5 % на визите 1 и 25,1 % – на визите 2.

Подробный обзор демографических и исходных характеристик приведен в таблице.

Эффективность. Максимальный процент падения $ОФВ_1$ от значений после применения препарата до ТФН. По результатам основного анализа эффективности средняя максимальная доля падения $ОФВ_1$ от значений после применения препа-

Таблица
Демографические и исходные характеристики
Table
Demographic and baseline characteristics

Характеристика	БДА / плацебо (n = 31)	Плацебо / БДА (n = 33)	Всего (n = 64)
Средний возраст, годы (СО)	39,0 (14,5)	43,2 (13,9)	41,1 (14,2)
Возрастная группа, годы, n (%):			
• < 65	30 (96,8)	32 (97,0)	62 (96,9)
• ≥ 65	1 (3,2)	1 (3,0)	2 (3,1)
Пациенты женского пола, %	61,3	51,5	56,3
Раса, n (%):			
• европеоидная	31 (100)	33 (100)	64 (100)
ИМТ, средний (СО), кг / м ²	27,3 (4,7)	27,3 (3,7)	27,3 (4,2)
Функция внешнего дыхания на скрининге, среднее значение (СО)			
Визит 1:			
• $ОФВ_{1\text{ иск.}}$ до ТФН, % ^{долж.}	91,76 (21,77)	92,78 (17,59)	92,29 (19,57)
• максимальный процент падения $ОФВ_{1\text{ иск.}}$	25,90 (5,88)	26,78 (6,68)	26,35 (6,27)
Визит 2:			
• $ОФВ_1$ до применения препарата до ТФН, % ^{долж.}	91,54 (19,60)	93,79 (17,05)	92,70 (18,22)
• $ОФВ_{1\text{ иск.}}$ после применения препарата до ТФН, % ^{долж.}	91,97 (19,69)	93,44 (17,06)	92,73 (18,25)
• максимальный процент падения $ОФВ_{1\text{ иск.}}$	25,90 (3,32)	26,14 (5,05)	26,02 (4,27)

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 396

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 395

Визит 3:			
• ОФВ ₁ до применения препарата до ТФН, л	2,925 (0,826)	3,042 (0,877)	2,985 (0,848)
• ОФВ ₁ до применения препарата до ТФН, % _{допк.}	89,67 (19,88)	92,90 (17,68)	91,33 (18,70)
• ФЖЕЛ до применения препарата до ТФН, л	4,013 (1,063)	4,122 (1,010)	4,069 (1,029)
• ОФВ ₁ / ФЖЕЛ до применения препарата до ТФН, %	73,32 (8,70)	73,56 (8,40)	73,44 (8,48)

Примечание: БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; визит 3 – визит рандомизации; ТФН – тест с физической нагрузкой; на визите 1 показатели, измеренные на временной точке за 5 мин до теста с физической нагрузкой, рассматривались как исходные.

Note: The values measured at the time point 5 min before the exercise test at Visit 1 were considered as baseline.

рата и до ТФН составил 6,95 % после применения БДА по сравнению с 24,46 % – после применения плацебо. Максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата и до ТФН уменьшилась на 17,52 % (95%-ный ДИ – 15,25–19,78 %) после применения БДА по сравнению с плацебо. Средняя разность была статистически значима ($p < 0,001$). В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС в качестве базисной терапии, среднее максимальное падение составило 6,28 % при применении БДА и 26,62 % – при применении плацебо (разность – 20,35 %; 95%-ный ДИ – 16,66–24,03 %; $p < 0,001$). В субпопуляции пациентов, получавших иГКС в качестве базисной терапии, среднее максимальное падение составило 7,29 % при применении БДА и 23,28 % – при применении плацебо (разность – 16,0 %; 95%-ный ДИ – 13,27–18,72 %; $p < 0,001$) (рис. 2). Средний процент падения ОФВ₁ от исходных значений после применения препарата до ФН по временным точкам для каждого ИП в общей популяции представлен на рис. 3.

Во всех подгруппах неизменно отмечался тренд к уменьшению максимального процента падения ОФВ₁ от исходных значений при применении БДА (рис. 4).

Пациенты, достигшие ответа: максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата до ТФН у пациентов, достигших ответа, составила < 10 %.

В общей популяции доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (48 (75,0 %) и 2 (3,1 %) соответственно). Шансы достижения протективного эффекта в виде предотвращения БФН после применения БДА были статистически значимо выше, чем после применения плацебо ($p < 0,001$) (рис. 5).

В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (15 (65,2 %) и 0 % соответственно). В субпопуляции пациентов, принимавших

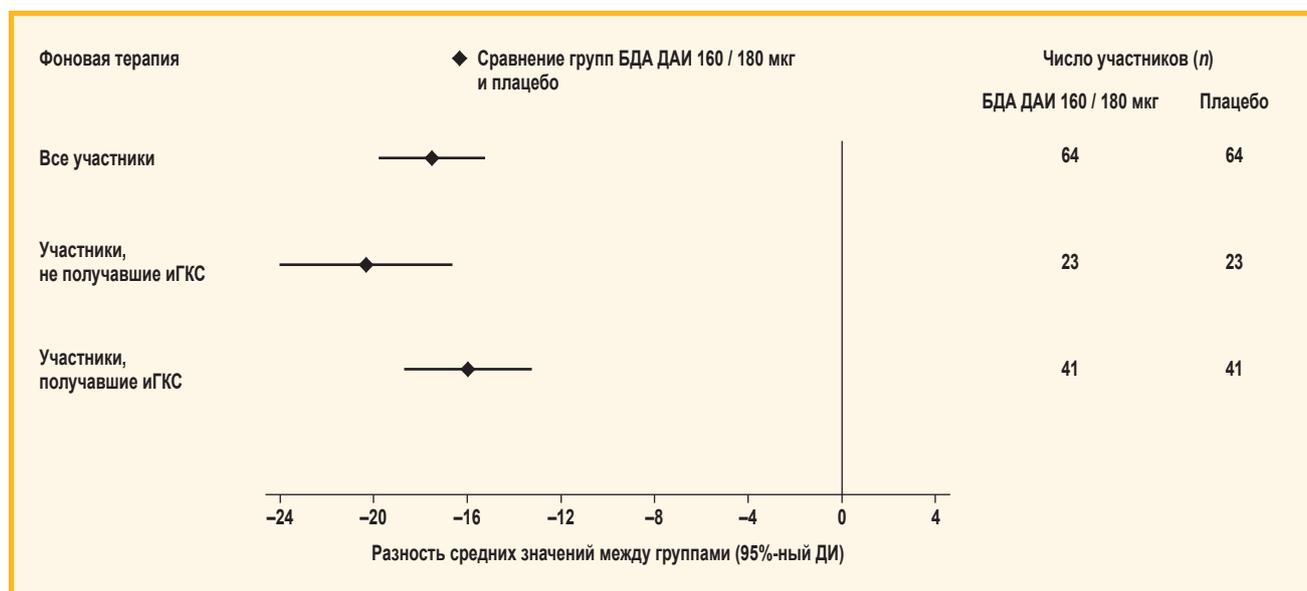


Рис. 2. Основной анализ эффективности: максимальный процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду по сравнению с исходным значением после применения препарата до физической нагрузки, в течение ≤ 60 мин после физической нагрузки (лесовидная диаграмма)

Примечание: иГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; БДА – фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; ДИ – доверительный интервал; горизонтальные отрезки соответствуют 95%-ным доверительным интервалам.

Figure 2. Primary efficacy analysis: Maximum percentage fall from baseline in forced expiratory volume in 1 second after pre-exercise dosing for ≤ 60 min post-exercise (forest plot)

Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals.

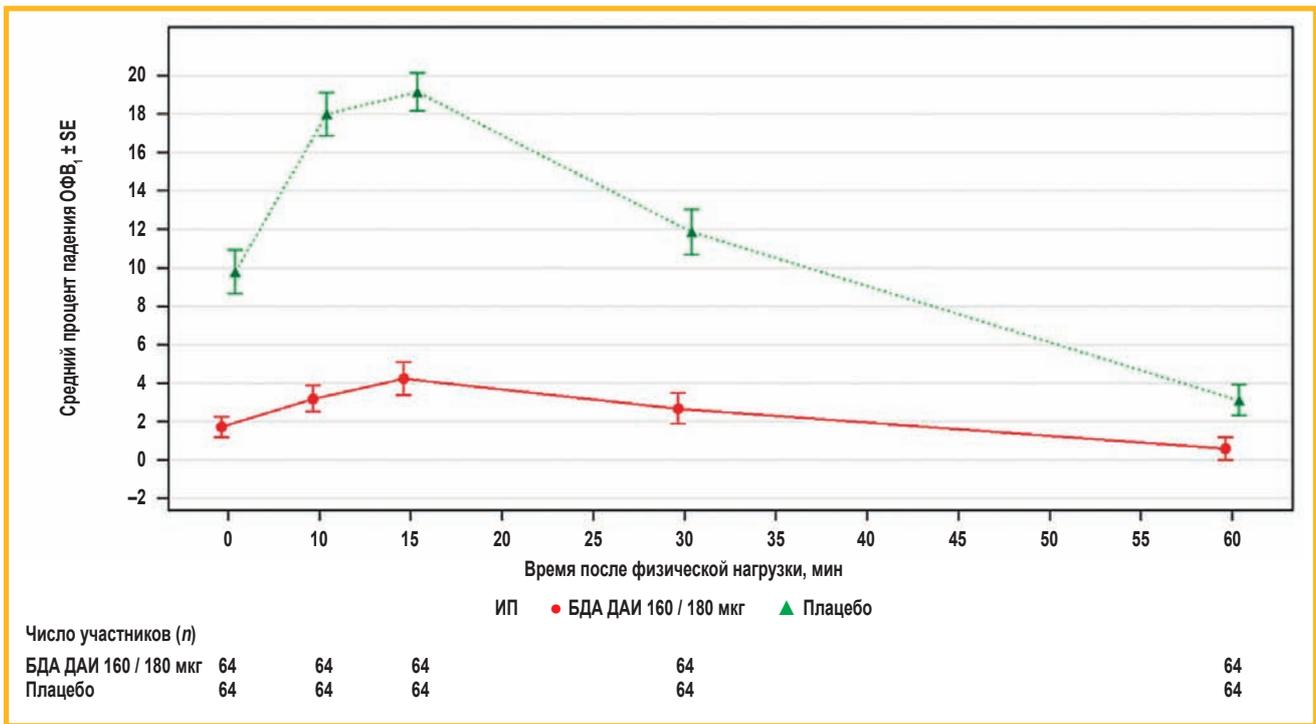


Рис. 3. Средний процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходных значений после применения препарата до физической нагрузки по временным точкам (общая популяция)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SE – стандартная ошибка среднего; ИП – исследуемый препарат; БДА – фиксированная комбинация будесонид / салбутамол; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; N – число участников, получивших терапию; n – число участников, включенных в анализ.

Figure 3. Mean percentage drop in forced expiratory volume in 1 second from baseline after drug administration before exercise, by time points (general population)

Note: N – number of participants who received therapy; n – number of participants included in the analysis.

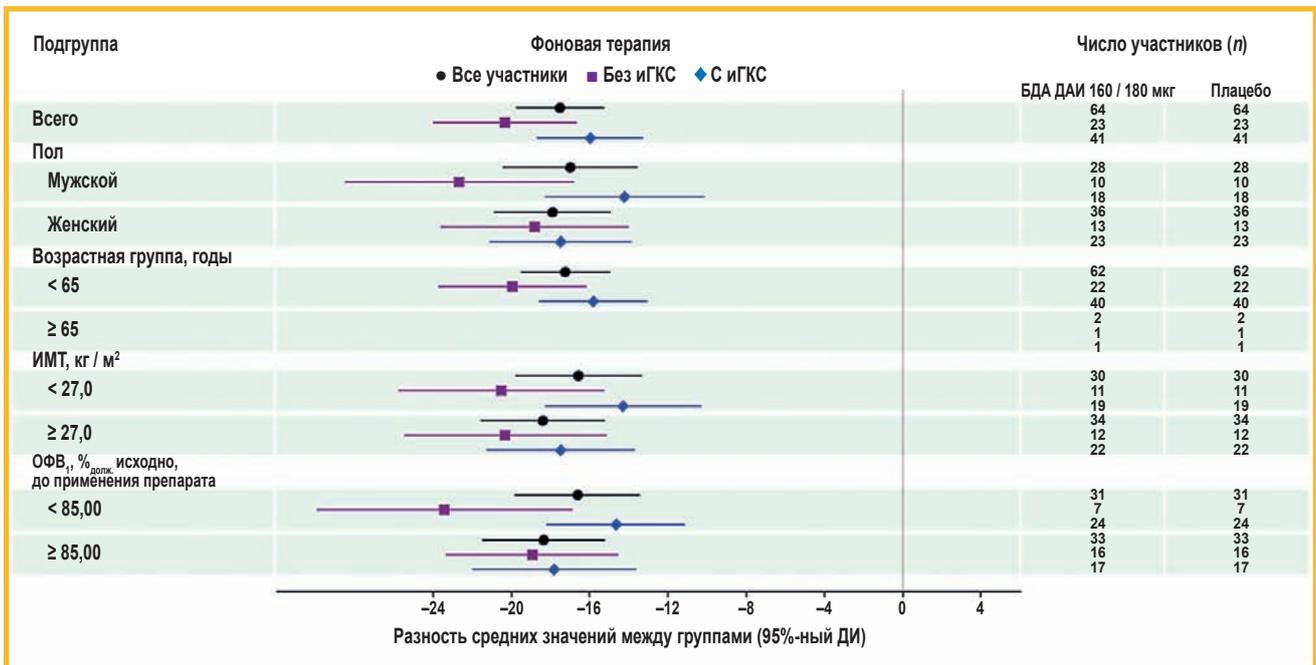


Рис. 4. Анализ по подгруппам: максимальный процент падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходных значений после применения препарата до физической нагрузки в течение до 60-й минуты после физической нагрузки (лесовидная диаграмма)

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДА – фиксированная комбинация будесонид / салбутамол; ДАИ – дозированный аэрозоль для ингаляций; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; горизонтальные отрезки соответствуют 95%-ным доверительным интервалам; N – число участников, получивших терапию; n – число участников, включенных в анализ.

Figure 4. Subgroup analysis: maximum percentage drop in forced expiratory volume in 1 second from baseline after pre-exercise to 60 min after exercise (forest plot)

Note: Horizontal bars represent 95% confidence intervals; N – number of participants who received therapy; n – number of participants included in the analysis.

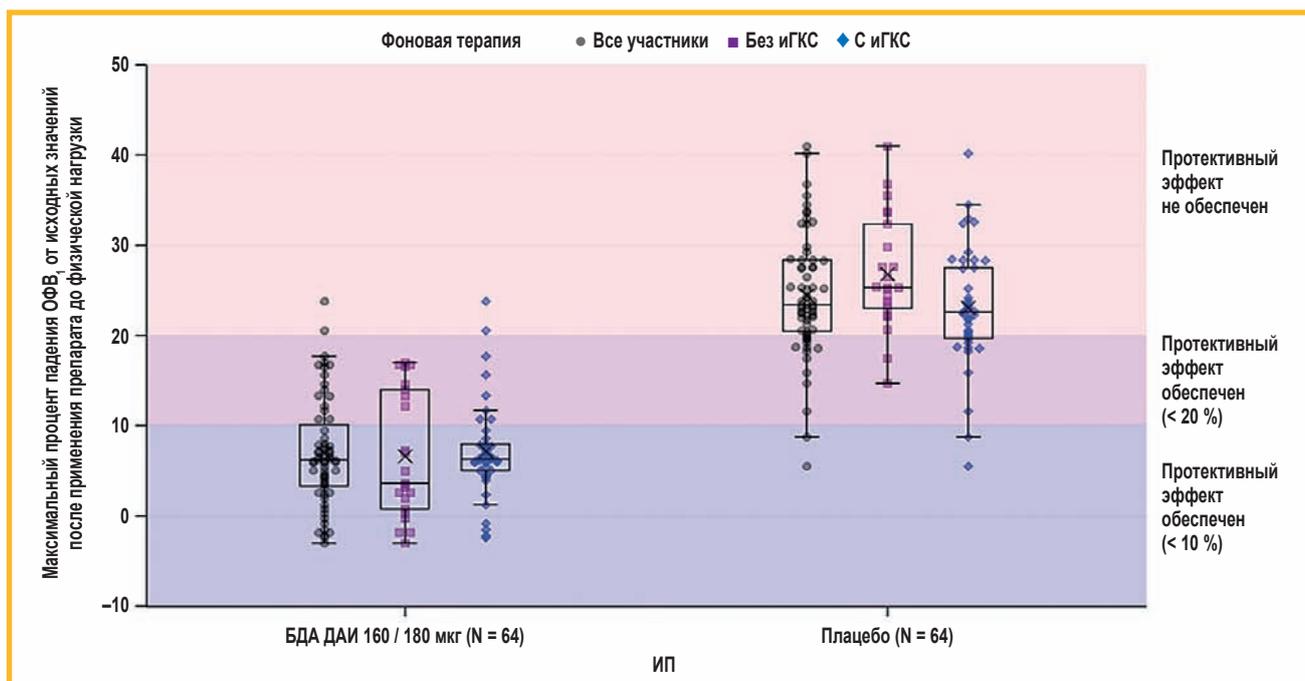


Рис. 5. Анализ данных пациентов, у которых достигнут ответ: максимальная доля падения после применения препарата и до физической нагрузки в течение ≤ 60 мин (диаграмма «ящик с усами»)

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БДА — фиксированная комбинация будесонид / сальбутамола; ДАИ — дозированный аэрозоль для ингаляций; ИП — исследуемый препарат; иГКС — ингаляционный глюкокортикостероид; среднее значение приведено на диаграмме как X внутри прямоугольника. Горизонтальная линия в прямоугольнике соответствует медиане. Выбросы соответствуют максимальному значению в пределах 1,5* (межквартильный размах). Все наблюдения, выходящие за рамки 1,5* (межквартильный размах), представлены на диаграмме в индивидуальном порядке; N — число участников, получивших терапию.

Figure 5. Analysis of the responder data: Maximum fall after drug administration and before exercise for ≤ 60 min, in percentage (box plot)

Note: The mean is shown in the box plot as an X inside a box. The horizontal line in the box represents the median. Outliers represent the maximum value within 1.5* (interquartile range). All observations outside 1.5* (interquartile range) are shown individually in the box plot.

иГКС, у 33 (80,4 %) участников был достигнут протективный эффект при применении БДА, в то время как при применении плацебо — лишь у 2 (4,8 %). В обеих субпопуляциях вероятность достижения протективного эффекта в виде предотвращения БФН после применения БДА была количественно выше, чем после применения плацебо (см. рис. 5).

Пациенты, достигшие ответа: максимальная доля падения ОФВ₁ от значений после применения препарата до ТФН у пациентов, достигших ответа, составила < 20 %.

В общей популяции доля участников, у которых был достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА, чем при применении плацебо (62 (96,8 %) и 14 (21,8 %) соответственно).

В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, доля участников, у которых достигнут протективный эффект, была выше при применении БДА по сравнению с плацебо (23 (100 %) и 2 (8,6 %) соответственно). В субпопуляции пациентов, принимавших иГКС, у 39 (95,1 %) участников достигнут протективный эффект при применении БДА, в то время как лишь у 12 (29,2 %) — при применении плацебо (см. рис. 5).

Значения $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ ОФВ₁ после физической нагрузки. В общей популяции средние изменения $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ ОФВ₁ от значений после применения препарата до ФН были меньше при применении БДА (-0,10 л), чем при применении плацебо (-0,43 л), при этом разность средних между ИП составила 0,33 л

(95%-ный ДИ — 0,27–0,39 л). В субпопуляции пациентов, не принимавших иГКС, среднее изменение $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ при применении БДА составило -0,05 л по сравнению с -0,47 л при применении плацебо. Разность между ИП составила 0,41 л (95%-ный ДИ — 0,31–0,52 л). В субпопуляции пациентов, принимавших иГКС, среднее изменение $AUC_{0-30 \text{ мин}}$ при применении БДА составило -0,13 л по сравнению с -0,42 л при применении плацебо. Разность ИП составила 0,29 л (95%-ный ДИ — 0,21–0,36 л).

Безопасность. В рамках настоящего исследования не наблюдалось смертельных исходов, случаев отмены терапии вследствие НЯ или серьезных НЯ. НЯ после рандомизации отмечались у 3 пациентов: у 2 (3,1 %) — после применения плацебо отмечены диарея и головная боль, у 1 (1,6 %) пациента после применения БДА выявлено раздражение бронхов. Ни одно из этих явлений не было расценено как тяжелое. Раздражение бронхов было расценено исследователем как связанное с БДА. Выраженных изменений со стороны жизненно важных показателей во время исследования не наблюдалось, за исключением изменений, связанных с ФН. Клинически значимых находок по данным электрокардиографии не отмечено.

Обсуждение

В настоящем исследовании III фазы изучалось применение новой фиксированной комбинации будесонид /

сальбутамол в дозе 160 / 180 мкг (ДАИ) у взрослых пациентов с БА в сочетании с БФН. Продемонстрировано, что при однократном приеме препарата перед ФН успешно предотвращается БФН, т. е. прием ИП позволяет значительно снизить максимальный процент падения $ОФВ_1$ от исходных значений за 60 мин после ФН по сравнению с плацебо. При этом описанный эффект препарата был воспроизведен как в общей популяции, так и в субпопуляциях пациентов, принимавших и не принимавших иГКС в качестве фоновой терапии БА.

По результатам данного исследования также продемонстрировано, что применение сальбутамола в комбинации с будесонидом в форме ДАИ обеспечивает клинически значимый протективный эффект в отношении БФН (с учетом использования порогового уровня < 10 % снижения $ОФВ_1$ после ТФН в качестве эквивалента полного протективного эффекта) [17]. Это объективно подтверждалось значительно более высокой долей пациентов, у которых достигался полный протективный эффект после применения БДА по сравнению с плацебо.

Результаты оценки прочих вторичных конечных точек эффективности, а также проведенного анализа в подгруппах дополнительно свидетельствуют об эффективности ИП. Профиль безопасности соответствовал исходным ожиданиям, непредвиденных сигналов по безопасности при применении БДА не отмечалось.

Эффективность комбинации будесонид / сальбутамол, продемонстрированная в исследовании BREATН и основанная на выраженности доли (%) падения $ОФВ_1$ от исходных значений, была сопоставима с эффективностью препаратов, содержащих сальбутамол, в ранее проведенных исследованиях [3, 4]. Однако что касается предотвращения БФН в группе БДА, пациентов, у которых не был достигнут протективный эффект (т. е. пациентов, у которых падение $ОФВ_1$ после ФН превышало бы 20 %), было количественно меньше, чем при применении только лишь сальбутамола [4]. Тем не менее для однозначного и объективного подтверждения пользы добавления иГКС требуется провести отдельное исследование с активным препаратом сравнения.

Согласно ранее опубликованным данным предполагается, что 6-недельная терапия комбинацией будесонида и формотерола в режиме «по требованию» превосходит по эффективности применение КДБА при оценке с помощью теста на тредмиле, проводимого по прошествии 24-часового периода, в течение которого не применялся ни один из препаратов [18]. По результатам этого исследования продемонстрировано, что комбинация иГКС с адrenomетрическим бронходилататором способствует предотвращению БФН, тем самым подтверждая концепцию достижения более глубокого протективного эффекта путем добавления иГКС к бронходилататору.

Результаты исследования BREATН в целом соответствуют ранее опубликованным данным исследования TYREE (NCT04234464) [5] в отношении эффективности сальбутамола в комбинации с будесонидом для предотвращения БФН. Вместе с тем важно от-

метить, что между результатами этих 2 весьма схожих исследований имеются определенные различия в величине достигаемого эффекта. Так, в исследовании BREATН разность между ИП как по проценту падения $ОФВ_1$ от исходных значений, так и по доле участников, у которых достигался протективный эффект, была более выраженной. Возможны как минимум 3 объяснения этой находке:

- во-первых, выявлены некоторые различия в дизайне этих клинических исследований, наиболее существенные из которых затрагивали способ провокации БФН. В отличие от исследования BREATН, в исследовании TYREE при проведении ТФН дополнительно применялась подача сжатого сухого воздуха из резервуара для обеспечения дыхания пациента через лицевую маску с двусторонним нереверсивным клапаном. Подобный подход создает дополнительное сопротивление во время вдоха [11], которое потенциально и могло бы объяснить наблюдаемые различия;
- во-вторых, у пациентов, включенных в исследование BREATН, исходно были более высокие значения $ОФВ_1$ (%_{долж.}), что могло повлиять на степень БФН; так, наиболее глубокое падение $ОФВ_1$ отмечалось в популяции пациентов именно с более высокими значениями $ОФВ_1$ дольж.;
- в третьих, по данным исследования TYREE отмечен более выраженный эффект плацебо по сравнению со схожими исследованиями [5], в то время как в исследовании BREATН результаты, полученные в группе плацебо, в целом вполне соответствовали ранее опубликованным данным [3, 4].

Заключение

БДА – комбинация иГКС и сальбутамола (160 / 180 мкг), применяемая в качестве препарата «по требованию», зарегистрирована в нескольких юрисдикциях и показана для лечения взрослых пациентов с БА вне зависимости от характера проводимой базисной терапии. Результаты исследования BREATН служат дополнением к опубликованным ранее данным. Благодаря полученным данным подтверждена эффективность БДА (160 / 180 мкг) в качестве новой фармакологической опции предотвращения БФН.

Литература / References

1. Aggarwal B., Mulgirigama A., Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ. Prim. Care Respir. Med.* 2018; 28 (1): 31. DOI: 10.1038/s41533-018-0098-2.
2. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorarde J.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (9): 1016–1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437st.
3. Ostrom N.K., Taveras H., Iverson H., Pearlman D.S. Novel albuterol multidose dry powder inhaler in patients with exercise-induced bronchoconstriction: a single-dose, double-blind, randomized, 2-way crossover study. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1410–1415. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.004.
4. Hawksworth R.J., Sykes A.P., Faris M. et al. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoc-

- onstriction. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88 (5): 473–477. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)62385-x.
5. LaForce C., Chipps B.E., Albers F.C. et al. Albuterol/budesonide for the treatment of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma: the TYREE study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 128 (2): 169–177. DOI: 10.1016/j.anaai.2021.10.020.
 6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
 7. Chipps B.E., Israel E., Beasley R. et al. Albuterol–Budesonide pressurized metered dose inhaler in patients with mild-to-moderate asthma: results of the DENALI double-blind randomized controlled trial. *Chest.* 2023; 164 (3): 585–595. DOI: 10.1016/j.chest.2023.03.035.
 8. Papi A., Chipps B.E., Beasley R et al. Albuterol–Budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (22): 2071–2083. DOI: 10.1056/nejmoa2203163.
 9. Usmani O.S., Roche N., Jenkins M. et al. Consistent pulmonary drug delivery with whole lung deposition using the aerosphere inhaler: a review of the evidence. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 113–124. DOI: 10.2147/copd.s274846.
 10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06_WMS.pdf
 11. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors, July 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (1): 309–329. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.
 12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 pdate. 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.
 13. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Спирометрия. 2023. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 / Russian Respiratory Society. [Methodological guide: Spirometry]. 2023. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (in Russian).
 14. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
 15. Maurer W., Hothorn L.A. Lehmacher W. Multiple comparisons in drug clinical trials and preclinical assays: a-priori ordered hypothesis. *Biomed. Chem. Pharm. Ind.* 1995; 6: 3–18. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570291224717021312>
 16. Westfall P.H., Krishen A. Optimally weighted, fixed sequence and gatekeeper multiple testing procedures. *J. Statist. Plann. Inference.* 2001; 99 (1): 25–40. DOI: 10.1016/S0378-3758(01)00077-5.
 17. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (6, Suppl.): S1–47. DOI: 10.1016/j.anaai.2010.09.021.
 18. Lazarinis N., Jørgensen L., Ekström T. et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax.* 2014; 69 (2): 130–136. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203557.

Поступила: 24.04.25

Принята к печати: 22.05.25

Received: April 24, 2025

Accepted for publication: May 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Доротенко Артем Романович — научный советник по клиническим исследованиям Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (981) 845-95-93; e-mail: artem.dorotenko@astrazeneca.com (SPIN-код: 6925-2712; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>)

Artem R. Dorotenko, Scientific Advisor for Clinical Research, Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”; tel.: (981) 845-95-93; e-mail: artem.dorotenko@astrazeneca.com (SPIN-code: 6925-2712; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>)

Шустова Мария Станиславовна — директор по стратегии предрегистрационных исследований Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз»; тел.: (950) 029-67-77; e-mail: mariia.shustova@astrazeneca.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4765-5939>)

Mariia S. Shustova, Director of Pre-registration Research Strategy, Limited Liability Company “AstraZeneca Pharmaceuticals”; tel.: (950) 029-67-77; e-mail: mariia.shustova@astrazeneca.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4765-5939>)

Орлова Екатерина Александровна — д. м. н., врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 4»; заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии, доцент Пензенского института усовершенствования врачей — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 352-45-92; e-mail: lisaorl@yandex (SPIN-код: 1700-4848; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>)

Ekaterina A. Orlova, Doctor of Medicine, Physician-Therapist, State Budgetary Institution of Healthcare “Clinical Hospital No.4”; Head of the Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Medical Studies — A branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (902) 352-45-92; e-mail: lisaorl@yandex (SPIN-code: 1700-4848; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>)

Вершинина Мария Вячеславовна — д. м. н., врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «ОЛЛА-МЕД», профессор кафедры физиотригии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (913)

973-67-40; e-mail: mver@yandex.ru (SPIN-код: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Maria V. Vershinina, Doctor of Medicine, Pulmonologist, Limited Liability Company “OLLA-MED”; Professor, Department of Phthysiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (913) 973-67-40; e-mail: mver@yandex.ru (SPIN-code: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Песков Андрей Борисович — д. м. н., врач-пульмонолог Государственного учреждения здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»; профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (903) 320-17-11; e-mail: abp_sim@mail.ru (SPIN-код: 9011-4322; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>)

Andrey B. Peskov, Doctor of Medicine, Physician-Pulmonologist, State Healthcare Institution Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; Professor, Department of Family Medicine, The Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Ulyanovsk State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (903) 320-17-11; e-mail: abp_sim@mail.ru (SPIN-code: 9011-4322; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7323-9934>)

Шварц Юрий Григорьевич — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 220-11-01; e-mail: shwartz58@yandex.ru (SPIN-код: 7051-0601; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>)

Yuri G. Schwartz, Doctor of Medicine, Head of the Department of Faculty Therapy, Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (927) 220-11-01; e-mail: shwartz58@yandex.ru (SPIN-code: 7051-0601; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>)

Сурьякова Лариса Ивановна — к. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (902) 795-77-39; e-mail: obrossova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6831-4647>)

Larisa I. Sursiakova, Candidate of Medicine, Head of the Scientific Department, Federal State Budgetary Institution of Health Care “Perm Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency”; tel.: (902) 795-77-39; e-mail: obrossova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6831-4647>)

Сардинов Руслан Тальгатович — к. м. н., врач-терапевт Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 44 Территориального управления Фрунзенского административного района»; доцент кафедры поликлинической терапии и пропедевтики внутренних болезней Частного образовательного учреж-

дения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; тел.: (911) 958-18-72; e-mail: 9117032134@mail.ru (SPIN-код: 8368-3215; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-3975>)

Ruslan T. Sardinov, Candidate of Medicine, Therapist, Saint Petersburg State Healthcare Institution “City Polyclinic No.44, Frunzensky Administrative District Territorial Administration”; Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Propaedeutics of Internal Medicine, Private Private Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg Medical and Social Institute”; tel.: (911) 958-18-72; e-mail: 9117032134@mail.ru (SPIN-code: 8368-3215; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-3975>)

Участие авторов

Доротенко А.Р. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретации полученных результатов, написание текста, рецензирование рукописи

Шустова М.С. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретации полученных результатов, рецензирование рукописи

Орлова Е.А., Вершинина М.В., Песков А.Б., Шварц Ю.Г., Сурсякова Л.И., Сардинов Р.Т. — сбор и получение данных, интерпретация полученных результатов, рецензирование рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Dorotenko A.R. — concept and design of the study, as well as analysis and interpretation of the findings, writing the text, revision of the manuscript

Shustova M.S. — concept and design of the study, as well as analysis and interpretation of the findings, writing the text, revision of the manuscript

Orlova E.A., Vershinina M.V., Peskov A.B., Schwartz Yu.G., Sursiakova L.I., Sardinov R.T. — collection and receipt of the data, interpretation of the findings, revision of the manuscript

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



АЙРСУПРА

будесонид + сальбутамол
Аэрозоль для ингаляций

Цель – снять симптомы
Миссия – предупредить обострения*



*для пациентов с бронхиальной астмой

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата по QR-коду.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580. Если у Вас есть претензия в отношении качества или подлинности лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в группу по качеству Компании: электронная почта: productquality.ru@astrazeneca.com, телефон: +7 (495) 799 56 99

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»
123112, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-24463
Дата одобрения: 09.04.2025
Дата истечения одобрения: 05.05.2027

Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога

М.А.Макарова¹⁻³ ✉, А.С.Белевский¹

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 4

Резюме

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое заболевание с преимущественным диффузным кистозным поражением легких у женщин. В настоящее время при широкой доступности компьютерной томографии (КТ) количество пациентов с ЛАМ значительно увеличивается. Все это актуализирует важность и значимость знаний о данной орфанной болезни. В клинической практике ЛАМ встречается в виде самостоятельного заболевания — спорадический ЛАМ или как большой признак туберозного склероза (ТС) — ЛАМ, ассоциированный с ТС. **Целью** исследования явился обзор основных общих и разных проявлений обоих вариантов ЛАМ. **Заключение.** Наряду с наличием общих клинических, рентгенологических и морфологических черт оба варианта ЛАМ имеют и существенные различия. В статье подробно обсуждаются основные особенности разных форм ЛАМ.

Ключевые слова: спорадический лимфангиолейомиоматоз, туберозный склероз, кисты в легких, мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов, ангиомиолипома, лимфангиолейомиома.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

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

© Макарова М.А., Белевский А.С., 2025

Для цитирования: Макарова М.А., Белевский А.С. Лимфангиолейомиоматоз спорадический и ассоциированный с туберозным склерозом: взгляд пульмонолога. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 403–411. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411

Lymphangiomyomatosis, sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's point of view

Marina A. Makarova¹⁻³ ✉, Andrey S. Belevskiy¹

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ³ Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin, Moscow Healthcare Department”: Kolomenskiy pr. 4, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Lymphangiomyomatosis (LAM) is a rare disease with a predominant diffuse cystic lesion of the lungs in women. Currently, with the widespread availability of computed tomography (CT), the number of patients with LAM is increasing significantly. All this highlights the importance and significance of knowledge about this orphan disease. In clinical practice, LAM occurs either as an independent disease, sporadic LAM, or as LAM associated with tuberous sclerosis complex (TSC – LAM), a major sign of tuberous sclerosis. **The aim** was to present an overview of the main common and different manifestations of both variants of LAM. **Conclusion.** Despite the common clinical, radiological and morphological features, both LAM variants have significant differences. The article discusses in detail the main features of different forms of LAMs.

Key words: sporadic lymphangiomyomatosis, tuberous sclerosis, pulmonary cysts, multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia, angiomyolipoma, lymphangiomyoma.

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

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study or publication.

© Makarova M.A., Belevskiy A.S., 2025

For citation: Makarova M.A., Belevskiy A.S. Lymphangiomyomatosis sporadic and associated with tuberous sclerosis: a pulmonologist's view. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 403–411 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-403-411

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – это орфанное заболевание, которое практически всегда поражает легкие в виде образования множественных воздушных полостей – кист. В клинической практике ЛАМ встречается как самостоятельное заболевание – спорадический ЛАМ или как большой признак туберозного склероза (ТС) – ЛАМ, ассоциированный с ТС. ТС – мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание с вовлечением многих систем и органов, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Оба варианта ЛАМ имеют общие черты, но также есть отличия.

Почему в клинической практике важно исходно различать оба эти заболевания, а также выявлять ЛАМ у пациентов с ТС? Во-первых, ЛАМ, ассоциированный с ТС, может передаваться по наследству, в отличие от спорадического варианта. В большинстве случаев ЛАМ страдают женщины, часто репродуктивного возраста. В связи с этим нередко актуален вопрос деторождения у больных этой группы. В случае наличия ТС или подозрения на него важна генетическая консультация при планировании беременности и своевременная пренатальная диагностика в случае ее наступления. Во-вторых, развитие кистозного поражения легких у пациентов влияет на продолжительность жизни. В частности, есть данные, что среди страдающих ЛАМ (включая спорадический, а также ЛАМ, ассоциированный с ТС) более высокий уровень смертности, чем у пациентов с ТС без ЛАМ и в контрольной группе. Известно, что среди пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, за 16-летний период наблюдения умерли 28 % по сравнению с 15 % – в контрольной группе [1]. По данным еще одного исследования продемонстрирована меньшая продолжительность жизни (63 года) у пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, по сравнению с больными с ТС без ЛАМ [2, 3]. Кроме того, ЛАМ является одной из основных причин смерти при ТС наряду с заболеваниями почек и внезапной смертью при эпилепсии [4–6].

Целью исследования явился обзор основных общих и разных проявлений обоих вариантов ЛАМ.

Эпидемиология и патогенез заболеваний

Спорадический ЛАМ и ТС – редкие заболевания. Об истинной распространенности ЛАМ однозначно судить сложно. Так, по данным *E. C. Harknett et al.*, распространенность ЛАМ составляет 3–8 случаев [7], а *E. Lynn et al.* – ≥ 21 случая на 1 млн женщин в мире [8]. Средний возраст обращения пациентов с ЛАМ составляет 30–45 лет [9], по данным *A. В. Черняка и соавт.* – 41 ± 10 лет ($n = 130$) [10].

Частота ТС в популяции составляет 1 : 10 000 (у новорожденных – 1 : 6 000). Расчетное число больных ТС в Российской Федерации составляет около 7 000 человек. ЛАМ встречается у 30–40 % взрослых женщин с ТС [11]. Сообщается также о распространенности ЛАМ среди женщин с ТС (в основном с мутациями в гене *TSC2*) от 26 до 50 % [2, 12–16].

Классически ЛАМ считается заболеванием женщин репродуктивного возраста. В редких случаях ЛАМ может поражать мужчин с ТС (10–38 % случаев), в отличие от спорадического ЛАМ, который встречается исключительно у женщин [17, 18].

Спорадический ЛАМ и ЛАМ, ассоциированный с ТС, идентичны с точки зрения патогенеза [12]. При обоих вариантах ЛАМ обнаруживаются мутации в гене *TSC1* или *TSC2* (*Tuberous Sclerosis Complex* – *TSC*). В норме данные гены являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста.

ТС возникает в результате мутации в гене *TSC* и в $1/3$ случаев (наследственный вариант) передается как аутосомно-доминантный признак, тогда как несемейные случаи (спорадический вариант) представляются собой либо спонтанные мутации, либо мозаицизм. Приблизительно 10–30 % случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1*, локализованным на 9-й хромосоме в локусе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2*, локализованном на 16-й хромосоме в локусе 16p13, который кодирует белок туберин [11]. Есть данные, что примерно у 70 % пациентов с клиническим диагнозом ТС можно обнаружить патогенные варианты мутаций в генах *TSC2*, а примерно у 10 % – в *TSC1*; у остальных 20 % пациентов мутация не выявлена или обнаружены изменения неизвестного значения. Мутация в *TSC2* чаще имеет тенденцию вызывать клинически более тяжелое заболевание, чем другие мутации, особенно в отношении неврологических, почечных и легочных проявлений болезни [19, 20].

Спорадический ЛАМ – это низкокодифференцированное новообразование, вызванное моногенетической соматической мутацией потери функции в *TSC1* или *TSC2*, приводящей к активации *mTORC1* (*mammalian Target of Rapamycin* – *mTOR*). Однако мутации в гене *TSC* в настоящее время обнаруживаются только у части пациентов [21].

Иная ситуация у пациентов с ТС. Риск повторного рождения больного ребенка составляет 2 % при спорадическом ТС, при наследственном – 50 %. Если есть подозрение на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников), необходимо проводить генетическую диагностику ТС еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение эхокардиографии на сроках 20–24 нед. беременности для исключения рабдомиома сердца как распространенного большого признака ТС с 20-й недели беременности до рождения [11].

Мутация в гене *TSC1* или *TSC2* приводит к гиперактивации киназы, которая называется «мишень рапамицина у млекопитающих» *mTOR*. *mTOR* – регулятор множественных клеточных функций, включающих рост, сократимость и выживание клеток. Таким образом, когда функция туберина или гамартина теряется, активность *mTOR* становится неограниченной и эти процессы становятся нерегулируемыми [22].

Клинические проявления

При обоих вариантах ЛАМ встречаются легочные и внелегочные проявления заболевания. Симптомы и признаки ЛАМ различаются в зависимости от вовлеченных органов. При ТС патологические изменения имеют разную распространенность в зависимости от возраста пациента (табл. 1).

Важно отметить, что ни одно проявление ТС не является патогномичным; сочетание определенных признаков делает диагноз более надежным. Диагностические критерии ТС были впервые предложены в 1998 г. на 1-й международной консенсусной конференции по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС и обновлены в 2012 г. [18]. Выделяются большие и малые признаки ТС (табл. 2).

Около 96 % пациентов с ТС имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90 % выявляются изменения в головном мозге, 84 % больных страдают эпилепсией, более чем у 60 % диагностируется патология почек, у 50 % — гамартумы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва [11].

ЛАМ, ассоциированный с ТС, чаще протекает бессимптомно (у мужчин он практически бессимптомно), чем спорадический ЛАМ [23], и чаще диагностируется

при активном скрининге. Однако следует отметить, что ЛАМ является первым событием у 28 % пациентов с ТС [24]. Однако нередко у пациенток с ЛАМ, ассоциированным с ТС, могут отсутствовать классические особенности ТС, включая когнитивные нарушения и судороги, т. е. «более мягкая» версия ТС [25], хотя это не всегда так [26]. Нервно-кожные проявления, типичные для ТС (ангиофибромы, шагреневые пятна, кортикальные бугорки, судороги, когнитивные нарушения и т. д.), отсутствуют при спорадическом ЛАМ.

В клинической картине наиболее часто выявляются легочные проявления ЛАМ, а именно — одышка, пневмоторакс, хилоторакс. Респираторные проявления спорадического ЛАМ и ЛАМ, ассоциированного с ТС, схожи. Однако чаще легочные жалобы при ЛАМ, ассоциированном с ТС, являются более поздним проявлением ТС, возникают обычно в период от позднего подросткового возраста до взрослой жизни, чаще в 30–40 лет у пациентов с более легкими проявлениями ТС (например, без когнитивных нарушений или судорог), протекают мягче и легче.

Лимфатические осложнения, такие как хилоторакс, хилезный асцит и лимфангиолейомиомы (доброкачественные опухоли, заполненные лимфатической жидкостью, чаще забрюшинного пространства и таза) менее распространены у пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС, чем у пациентов со спорадическим ЛАМ [27].

Частое внелегочное проявление при любом клиническом варианте ЛАМ — ангиомиолипомы почек —

Таблица 1
Возраст больных к периоду манифестации симптомов туберозного склероза

Table 1
The age of patients at the manifestation of symptoms of tuberous sclerosis

Возраст	Признак / симптом
С 20-й недели гестации до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	Субэпидимальные узлы / опухоли мозга
	Множественные кисты почек
	Синдром wrw
	Фиброзные бляшки на лбу
	Эпилептические приступы <i>in utero</i>
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без таковой
До 1 года	Инфантильные спазмы / синдром Веста
	Гипопигментные пятна на коже
	Задержка психомоторного развития
	Гамартумы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса–Гасто
	Аутизм, нарушения обучения
	Ангиофибромы лица
6–12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии; субэпидимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
	ЛАМ, пневмоторакс, дыхательная недостаточность

Примечание: ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз.

Таблица 2
Первичные и вторичные признаки туберозного склероза

Table 2
Primary and secondary signs of tuberous sclerosis

Первичные (большие) признаки	Ангиофибромы лица (≥ 3) или фиброзные бляшки на лбу
	Гипопигментные пятна (≥ 3 ; ≥ 5 мм в диаметре)
	Нетравматические околоногтевые фибромы (≥ 2)
	Участок «шагреневой кожи»
	Множественные гамартумы сетчатки
	Корковые дисплазии (≥ 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга
	Субэпидимальные узлы (≥ 2)
	Субэпидимальная гигантоклеточная астроцитома
	Рабдомиомы сердца множественные или одиночные
	ЛАМ легких
Вторичные (малые) признаки	Множественные ангиомиолипомы почек (≥ 2)
	Многочисленные углубления в эмали зубов (≥ 3)
	Фибромы в полости рта (≥ 2)
	Гамартумы внутренних органов
	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
	Пятна типа конфетти на коже
Множественные кисты почек	

Примечание: ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз.

доброкачественная мезенхимальная опухоль, состав которой в различных соотношениях представлен жировой тканью, веретенообразными, эпителиоидными и гладкомышечными клетками, аномальными тонкостенными кровеносными сосудами. При ЛАМ, ассоциированном с ТС, такие опухоли почек встречаются в $\geq 80\%$ случаев и часто бывают двусторонними, множественными, крупными по сравнению со спорадическими ЛАМ (у 30 % больных) [9].

Компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения

Для спорадического ЛАМ и ЛАМ, ассоциированного с ТС, кисты в легких являются отличительной чертой изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК). Кисты, характерные для ЛАМ, тонкостенные, диффузные, круглые, четко очерченные, двусторонние, распространенные, чаще без долевого преобладания (рис. 1).

Есть данные, что для ЛАМ, ассоциированного с ТС, характерно меньшее количество кист, чем при спорадическом варианте [27], а при ЛАМ на фоне ТС у женщин кисты могут быть больше и многочисленнее, чем у мужчин [16].

При ТС также характерным легочным проявлением по данным КТВР ОГК является мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов (ММГП), обусловленная очаговой пролиферацией альвеолоцитов II типа. ММГП может возникать у $\frac{2}{3}$ пациентов с ТС, с ЛАМ или без него, а при спорадическом варианте ЛАМ наблюдается редко [28]. Данные изменения визуализируются как множественные центрилобулярные плотные очаги размером 2–10 мм, разбросанные по легким в случайном порядке [29–32]. ММГП не имеет гендерных предпочтений, обычно протекает бессимптомно и без прогрессирования во времени и обнаруживается как случайная находка по данным КТВР ОГК [15] (рис. 2, 3).

Когда следует подозревать / исключить лимфангиолейомиоматоз?

ЛАМ следует подозревать / исключить в следующих случаях:

- при прогрессирующей одышке при физической нагрузке у женщин с проявлениями, нетипичными для ХОБЛ или бронхиальной астмы;
- при случайном обнаружении ангиомиолипомы, лимфангиолейомиомы, кист в легких по результатам КТ органов брюшной полости;
- у некурящих женщин молодого и среднего возраста с пневмотораксом;
- в случае хилоторакса и / или хилезного асцита неясного характера;
- у женщин 18 лет и старше с туберозным склерозом [33].

Значимые особенности ЛАМ, ассоциированного с ТС, по сравнению со спорадическим ЛАМ представлены в табл. 3.

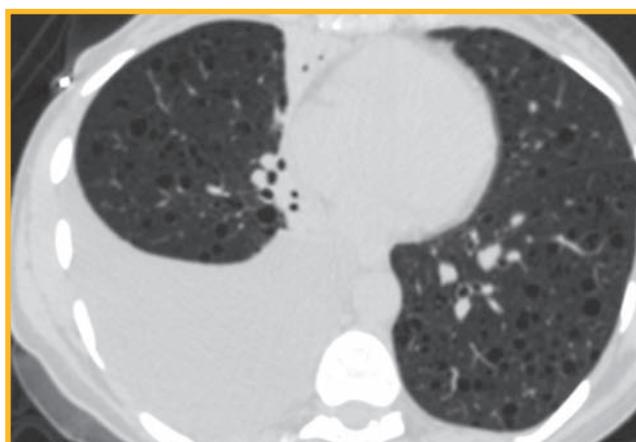
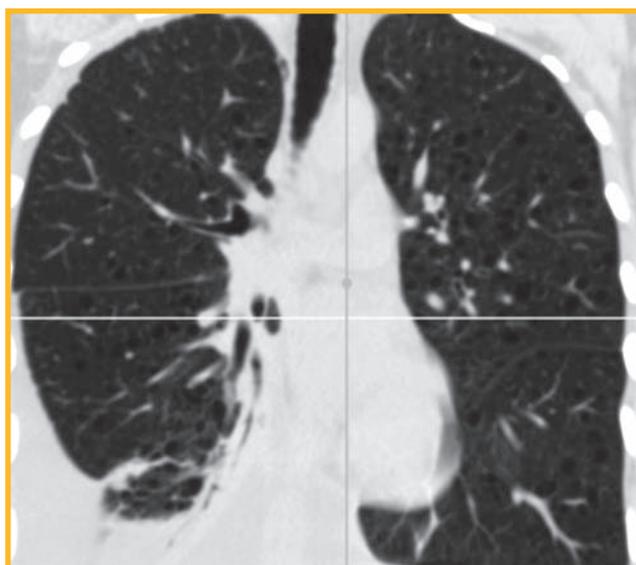
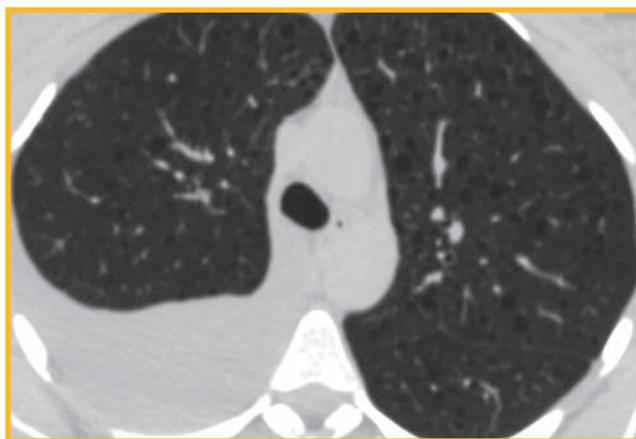


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: кисты в легких и хилотораксомы при лимфангиолейомиоматозе

Figure 1. Computed tomography of the chest: cysts in the lungs and chylothoraxomas associated with lymphangioleiomyomatosis

Диагностика

Диагноз ТС устанавливается с высокой степенью достоверности (определенный ТС), если присутствует мутация в одном из генов *TSC* или есть 2 больших клинических признака или 1 большой и ≥ 2 малых клинических признаков. Возможный диагноз ТС ставится, если встречается либо только 1 большой

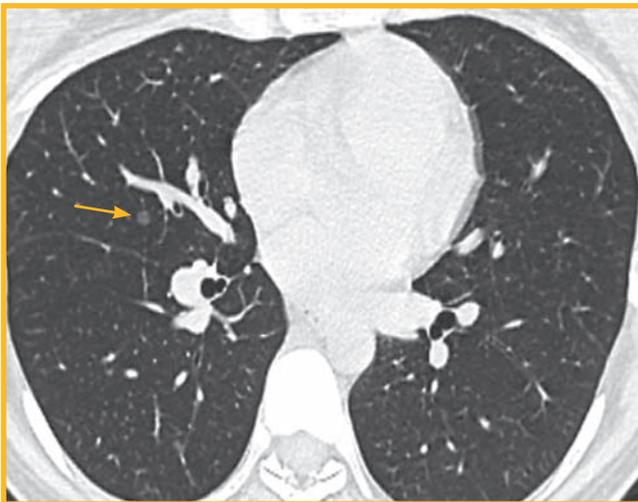
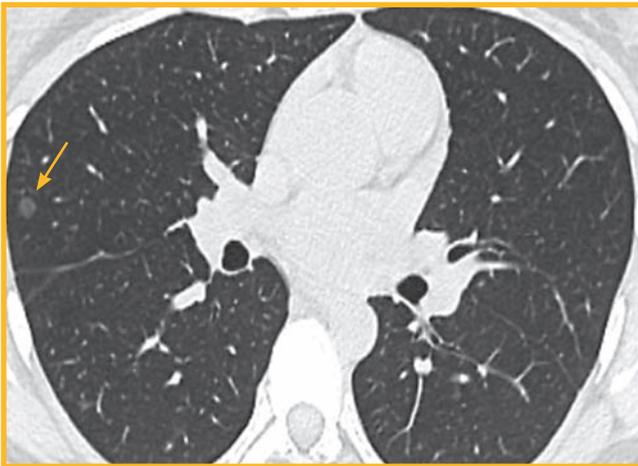


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов при туберозном склерозе

Figure 2. Chest computed tomography scan showing multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis

признак, либо только 2 малых признака (см. табл. 2) Обычно генетическое тестирование не требуется для подтверждения или исключения ТС, но может быть полезным для лиц, которые не соответствуют клиническим критериям [18].

При характерных кистах в легочной ткани по данным КТВР ОГК в сочетании с наличием ТС устанавливается ЛАМ, ассоциированный с ТС.

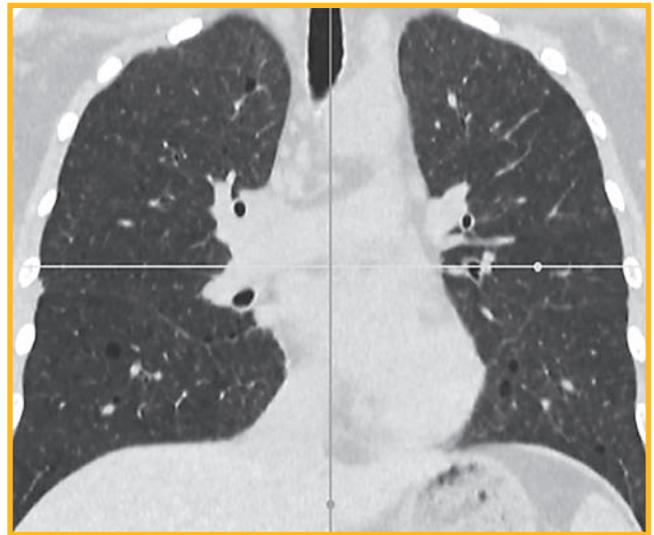


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: кисты в легких и мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов при туберозном склерозе

Figure 3. Computed tomography of the chest: cysts in the lungs and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis

Диагностика спорадического ЛАМ может быть более сложной по сравнению с ЛАМ, ассоциированным с ТС. При клиническом подозрении на ЛАМ диагноз спорадического варианта может быть установлен при выявлении типичных кист в легких по данным КТВР ОГК и наличии одного из следующих признаков:

- свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого;
- ангиомиолипомы;
- хилезного выпота в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиомы или гистологических признаков ЛАМ при биопсии лимфатического узла;
- при уровне эндотелиального фактора роста сосудов-D в сыворотке (VEGF-D) ≥ 800 пг / мл [34].

Важно тщательно собирать анамнез, оценивать объективный статус и данные лабораторно-инструментальных исследований для исключения других альтернативных диагнозов диффузного кистозного

Таблица 3
Значимые особенности лимфангиолейомиоматоза, ассоциированного с туберозным склерозом, по сравнению со спорадическим лимфангиолейомиоматозом

Table 3
Significant features of lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis complex compared with sporadic lymphangiomyomatosis

Признаки	ЛАМ, ассоциированный с ТС	Спорадический ЛАМ
Генетические особенности	Зародышевые мутации в <i>TSC1</i> или <i>TSC2</i>	Соматические мутации <i>TSC2</i> в пораженных органах
	Более распространены мутации <i>TSC2</i>	Мутации <i>TSC1</i> крайне редки
Эпидемиология	На момент постановки диагноза более молодой возраст	Исключительно у женщин, чаще молодого и среднего возраста
	Могут страдать мужчины, часто бессимптомно	
Клиническая картина	Менее симптоматична. Чаще спонтанный пневмоторакс	Одышка, спонтанный пневмоторакс, нередко выявляется как случайные кисты при визуализации
	Нередко выявляется при скрининговом обследовании пациентов с ТС	
КТ ОГК	Чаще кисты в легких немногочисленны, особенно у мужчин	Многочисленные кисты в легких
	ММГП	
Внелегочные проявления	Ангиомиолипомы почек (особенно двусторонние) и печени	Лимфангиолейомиомы и хилоторакс встречаются чаще
	Признаки экстраторакального ТС	
ФВД	Нормальная функция легких встречается чаще	Нарушение вентиляции легких по обструктивному типу и снижение диффузионной способности легких встречаются чаще
	Возможны обструктивные нарушения вентиляции и снижение диффузионной способности легких	Возможна нормальная функция легких
Уровень VEGF-D в сыворотке крови (> 800 пг / мл)	Повышен у более чем у 95 % пациентов	Повышенный уровень у 60–70 % пациентов
	Более высокие концентрации	
Показания к применению ингибитора mTOR	Те же показания, что и при спорадическом ЛАМ	
	Может быть показан при внелегочных проявлениях ТС	У симптомных пациентов с нарушенной ФВД (ОФВ ₁ ≤ 70 %) и / или хилезным выпотом
Прогноз	Как правило, более мягкий	Чаще проводится трансплантация легких

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ТС – туберозный склероз; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; VEGF-D ((*vascular endothelial growth factor D*) – эндотелиальный фактор D роста сосудов в сыворотке крови; mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) – протеинкиназа серин-треониновой специфичности; ФВД – функция внешнего дыхания; ММГП – мультифокальная микронодулярная гиперплазия пневмоцитов; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

заболевания легких, в первую очередь гистиоцитоза из клеток Лангерганса, синдрома Берта–Хогга–Дьюбе, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии.

Лечение

Терапия ЛАМ до 2008 г. в основном была основана на мероприятиях по отказу от курения, вакцинации и исключении приема экзогенных эстрогенов, а также рекомендациях относительно авиаперелетов, пневмоторакса и беременности [34]. Позднее в связи с выявленными мутациями в генах при ЛАМ научный акцент был направлен на ингибиторы mTOR. В мае 2015 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*Food and Drug Administration – FDA*), а в 2016 г. – в Российской Федерации для лечения пациентов с ЛАМ был одобрен сиролимус. В настоящее время сиролимус – иммунодепрессант из группы ингибиторов mTOR назначается для профилактики отторжения трансплантатов органов, лечения ЛАМ и терапии взрослых с периваскулярными эпителиоидноклеточными опухолями. На сегодняшний день сиролимус является

единственным ингибитором mTOR, одобренным для пациентов с ЛАМ во всем мире. Рекомендуется использовать сиролимус у пациентов с ЛАМ с нарушенной функцией легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ≤ 70 %), а также с хилезным выпотом [35]. Хотя ингибитор mTOR эффективен для стабилизации функционального состояния легких, скорость снижения функции легких возобновляется прежними темпами после прекращения приема препарата [36], поскольку ингибитор mTOR обладает цитостатическим, а не цитотоксическим эффектом на ЛАМ-клетки.

Для лечения ТС одобрен другой ингибитор mTOR – эверолимус. Он эффективен в лечении различных проявлений ТС, включая субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, кожные изменения, ЛАМ, ангиомиолипомы, почечноклеточный рак и поликистоз почек, а также связанные с ТС эпилепсии, умственную отсталость и аутизм [37]. По сравнению с сиролимусом эверолимус имеет более короткий период полувыведения и лучшую биодоступность, что делает его интересным вариантом для пациентов, ожидающих трансплантацию [38]. Для пациентов

со спорадическим ЛАМ прием эверолимуса – терапия «вне инструкции» (*off-label*).

Заключение

Спорадический ЛАМ и ТС – многогранные редкие заболевания со значительной гетерогенностью. По данным большинства регистров и исследований отмечено преобладание пациентов со спорадическим вариантом ЛАМ. Однако среди пациентов с ТС распространены легочные проявления, особенно ЛАМ, который является одной из основных причин заболеваемости и смертности при ТС. Согласно международным рекомендациям по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с ТС (2012), необходимо проводить скрининг для поиска кист в легких у пациентов с ТС с 18 лет посредством КТВР ОГК каждые 5–10 лет у бессимптомных лиц и каждые 2–3 года – после обнаружения кистозного поражения, наряду с ежегодным проведением позитронно-эмиссионной томографии и 6-минутного шагового теста [39]. Аналогичным образом, Европейским респираторным обществом (2010) по диагностике и лечению ЛАМ женщинам с ТС в возрасте 18 лет рекомендуется проводить КТВР ОГК; в случае отсутствия кист в легких экспертами рекомендуется повторить КТВР ОГК в 30–40 лет [34]. Несмотря на орфанность обоих заболеваний, в арсенале врачей есть эффективная патогенетическая терапия – ингибитор mTOR, который показан пациентам с клиническими и функциональными нарушениями. Все это делает актуальным вопросы ранней диагностики обоих вариантов ЛАМ и своевременных лечебных и профилактических мероприятий для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Литература

- Kristof A.S., Li P.Z., Major P., Landry J.S. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex in Quebec: prevalence and health-care utilization. *Chest*. 2015; 148: 444–449. DOI: 10.1378/chest.14-3095.
- Cudzilo C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S. et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 578–585. DOI: 10.1378/chest.12-2813.
- Zak S., Mokhallati N., Su W. et al. Lymphangiomyomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-471RL.
- Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s13023-019-1258-3.
- Shepherd C.W., Gomez M.R. Mortality in the mayo clinic tuberous sclerosis complex study. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991; 615: 375–377. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37786.x.
- Amin S., Lux A., Calder N. et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59 (6): 612–617. DOI: 10.1111/dmcn.13352.
- Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangiomyomatosis. *QJM*. 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/her116.
- Lynn E., Forde S.H., Franciosi A.N. et al. Updated prevalence of lymphangiomyomatosis in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (4): 456–459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE.
- Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
- Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31.
- Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 114 (3): 58–74. Доступно на: <https://www.medi-asphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=m9ml3ex5f7665743097>
- Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (6): 591–594. DOI: 10.4065/75.6.591.
- Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
- Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 669–671. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154.
- Muzykewicz D.A., Sharma A., Muse V. et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (7): 465–468. DOI: 10.1136/jmg.2008.065342.
- Adriaensens M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A. et al. Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
- Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
- Northrup H., Krueger D.A. International tuberous Sclerosis Complex Consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Nellist M., Brouwer R.W.W., Kockx C.E.M. et al. Targeted next generation sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med. Genet.* 2015; 16: 10. DOI: 10.1186/s12881-015-0155-4.
- Tyburczy M.E., Dies K.A., Glass J. et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005637. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005637.
- Badri K.R., Gao L., Hyjek E. et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 663–665. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.663.
- Sengupta S., Peterson T.R., Sabatini D.M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol. Cell.* 2010; 40 (2): 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
- Henske E.P., Jóźwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
- Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P. et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 171–810. DOI: 10.1183/09031936.00088314.
- Seibert D., Hong C.H., Takeuchi F. et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (12): 806–813, W-294. DOI: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008.
- Kingswood J.C., D’Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/s13023-016-0553-5.
- Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A., Moss J. Sporadic lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology.* 2007; 242 (1): 277–285. DOI: 10.1148/radiol.2421051767.

28. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/0000478-199804000-00012.
29. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR.10.4420.
30. Kobashi Y., Sugi T., Mouri K. et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology.* 2008; 13 (7): 1076–1081. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01382.x.
31. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/0000478-199804000-00012.
32. Popper H.H., Juettner-Smolle F.M., Pongratz M.G. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes – a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology.* 1991; 18 (4): 347–354. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00856.x.
33. Gupta N., Vassallo R., Wikenheiser-Brokamp K.A., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (12): 1354–1366. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
34. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
35. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
36. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (17): 1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
37. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009; 31 (2): 104–113. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
38. Wang Q., Luo M., Xiang B. et al. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangiomyomatosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 55. DOI: 10.1186/s12931-020-1316-3.
39. Krueger D.A., Northrup H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.
40. Lynn E., Forde S.H., Franciosi A.N. et al. Updated prevalence of lymphangiomyomatosis in Europe. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (4): 456–459. DOI: 10.1164/rccm.202310-1736LE.
41. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
42. Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. [Lung function in patients with lymphangiomyomatosis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2021; (79): 21–31 DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31 (in Russian).
43. Dorofeeva M.Iu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. [Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2014; 114 (3): 58–74. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-72982014310?ysclid=m9ml3ex5f7665743097> (in Russian).
44. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75 (6): 591–594. DOI: 10.4065/75.6.591.
45. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
46. Moss J., Avila N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 669–671. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2101154.
47. Muzykewicz D.A., Sharma A., Muse V. et al. TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (7): 465–468. DOI: 10.1136/jmg.2008.065342.
48. Adriaensens M.E., Schaefer-Prokop C.M., Duyndam D.A. et al. Radiological evidence of lymphangiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin. Radiol.* 2011; 66 (7): 625–628. DOI: 10.1016/j.crad.2011.02.009.
49. Ryu J.H., Sykes A.M., Lee A.S., Burger C.D. Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1586–1590. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.007.
50. Northrup H., Krueger D.A. International tuberous Sclerosis Complex Consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
51. Nellist M., Brouwer R.W.W., Kockx C.E.M. et al. Targeted next generation sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med. Genet.* 2015; 16: 10. DOI: 10.1186/s12881-015-0155-4.
52. Tyburczy M.E., Dies K.A., Glass J. et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet.* 2015; 11 (11): e1005637. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005637.
53. Badri K.R., Gao L., Hyjek E. et al. Exonic mutations of TSC2/TSC1 are common but not seen in all sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (6): 663–665. DOI: 10.1164/ajrccm.187.6.663.
54. Sengupta S., Peterson T.R., Sabatini D.M. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol. Cell.* 2010; 40 (2): 310–322. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026.
55. Hense E.P., Józwiak S., Kingswood J.C. et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16035. DOI: 10.1038/nrdp.2016.35.
56. Taveira-DaSilva A.M., Jones A.M., Julien-Williams P. et al. Severity and outcome of cystic lung disease in women with tuberous sclerosis complex. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 171–810. DOI: 10.1183/09031936.00088314.
57. Seibert D., Hong C.H., Takeuchi F. et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (12): 806–813, W-294. DOI: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008.
58. Kingswood J.C., D'Augères G.B., Belousova E. et al. Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12 (1): 2. DOI: 10.1186/s13023-016-0553-5.

Поступила: 05.09.24
 Принята к печати: 07.11.24

References

1. Kristof A.S., Li P.Z., Major P., Landry J.S. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis complex in Quebec: prevalence and health-care utilization. *Chest.* 2015; 148: 444–449. DOI: 10.1378/chest.14-3095.
2. Cudzilo C.J., Szczesniak R.D., Brody A.S. et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest.* 2013; 144 (2): 578–585. DOI: 10.1378/chest.12-2813.
3. Zak S., Mokhallati N., Su W. et al. Lymphangiomyomatosis mortality in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann. Thorac. Soc.* 2019; 16 (4): 509–512. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-471RL.
4. Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s13023-019-1258-3.
5. Shepherd C.W., Gomez M.R. Mortality in the mayo clinic tuberous sclerosis complex study. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991; 615: 375–377. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37786.x.
6. Amin S., Lux A., Calder N. et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59 (6): 612–617. DOI: 10.1111/dmcn.13352.
7. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangiomyomatosis. *QJM.* 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.

27. Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A., Moss J. Sporadic lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*. 2007; 242 (1): 277–285. DOI: 10.1148/radiol.2421051767.
28. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/00000478-199804000-00012.
29. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR.10.4420.
30. Kobashi Y., Sugiu T., Mouri K. et al. Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan. *Respirology*. 2008; 13 (7): 1076–1081. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01382.x.
31. Muir T.E., Leslie K.O., Popper H. et al. Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22 (4): 465–472. DOI: 10.1097/00000478-199804000-00012.
32. Popper H.H., Juettner-Smolle F.M., Pongratz M.G. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes – a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology*. 1991; 18 (4): 347–354. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00856.x.
33. Gupta N., Vassallo R., Wikenheiser-Brokamp K.A., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (12): 1354–1366. DOI: 10.1164/rccm.201411-2094CI.
34. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
35. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
36. McCormack F.X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (17): 1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391.
37. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2009; 31 (2): 104–113. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
38. Wang Q., Luo M., Xiang B. et al. The efficacy and safety of pharmacological treatments for lymphangioleiomyomatosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 55. DOI: 10.1186/s12931-020-1316-3.
39. Krueger D.A., Northrup H., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 255–265. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.

Received: September 05, 2024

Accepted for publication: November 07, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN-код: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology

Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Pulmonologist, Department of Respiratory Medicine, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S.Yudin, Moscow Healthcare Department”; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Участие авторов

Макарова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста
Белевский А.С. — научное консультирование, редактирование текста
 Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Makarova M.A. — collection and processing of the material, writing the text
Belevskiy A.S. — scientific consulting, text editing
 Both authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Возможности и перспективы применения телемедицинских технологий при хронической обструктивной болезни легких

Ф.Т.Мальхин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Пандемия COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) выдвинула на первый план использование телемедицины (ТМ) при оказании медицинской помощи во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения для дистанционной оценки состояния больного и оказания медицинской помощи пациентам, уже инфицированным коронавирусом, или тем, кто боится заражения COVID-19 посредством личных контактов. Потребность в ТМ возросла в этот период в т. ч. среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которые подвергаются повышенному риску заражения и госпитализации. **Целью** обзора явилась потребность изучить возможности и эффективность применения различных методов ТМ при ведении пациентов с ХОБЛ в аспекте контроля над заболеванием и влияния этих вмешательств на изменение поведения больных при самоконтроле ими данной патологии. **Результаты.** В период пандемии COVID-19 резко ускорилось использование и быстрое развитие цифровых технологий, в т. ч. в отношении пациентов с ХОБЛ. Отмечено кратковременное улучшение качества жизни пациентов с ХОБЛ, однако пока нельзя с уверенностью сказать, сохраняется ли оно в долгосрочной перспективе, при многокомпонентных вмешательствах и для конкретных подгрупп по тяжести заболевания. Вместе с тем цифровые вмешательства практически не влияют на частоту обострений ХОБЛ. В зависимости от уязвимости пациента и тяжести ХОБЛ некоторым больным может потребоваться индивидуальный уход, а не групповые вмешательства. **Заключение.** В перспективе задача заключается в обеспечении актуальности ТМ и сохранения ТМ-визитов и по окончании пандемии COVID-19. Это создает конкретные коммуникационные проблемы, к решению которых работники здравоохранения должны быть потенциально готовы. Дополнительные исследования в этой области позволят сделать более обоснованные выводы по использованию цифровых вмешательств и понять отношение больных различных групп к таким новым подходам к ведению пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, телемедицина или цифровое / электронное здравоохранение, легочная реабилитация на основе интернета, удаленный мониторинг и вмешательства, кластеры методики изменения поведения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Мальхин Ф.Т., 2025

Для цитирования: Мальхин Ф.Т. Возможности и перспективы применения телемедицинских технологий при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 412–422. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-412-422

Possibilities and prospects for the use of telemedicine technologies in chronic obstructive pulmonary disease

Fedor T. Malykhin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has brought to the forefront the use of telemedicine in healthcare delivery during a public health emergency for remote patient assessment and care for patients already infected with coronavirus or those afraid of contracting COVID-19 through face-to-face contact. The need for telemedicine has increased during this period, including among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), who are at increased risk of infection and hospitalization. **The aim** of this review was to study the feasibility and effectiveness of using various telemedicine methods in managing patients with COPD in terms of disease control and the impact of these interventions on changing patients' behavior in terms of self-management of this pathology. **Results.** The COVID-19 pandemic has dramatically accelerated the use and rapid development of digital technologies, including in relation to patients with COPD. Short-term improvements in quality of life were noted in these patients with COPD, but it is unclear whether these are maintained in the long term, across multiple interventions, and for specific disease severity subgroups. However, digital interventions have little effect on COPD exacerbation rates. Depending on patient vulnerability and COPD severity, some patients may require individual care rather than group interventions. **Conclusion.** Looking ahead, the challenge is to ensure that telemedicine remains relevant and that telemedicine visits are maintained beyond the COVID-19 pandemic. This poses specific communication challenges that healthcare professionals should be prepared to address. Additional research in this area will allow for more robust conclusions on the use of digital interventions and understanding the attitudes of different patient groups towards these new approaches to COPD care.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), telemedicine or digital/e-health, internet-based pulmonary rehabilitation, remote monitoring and interventions, behavior change techniques (BCT) clusters.

Conflict of interests. The author reports that there is no conflict of interest.

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

© Malykhin F.T., 2025

For citation: Malykhin F.T. Possibilities and prospects for the use of telemedicine technologies in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 412–422 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-412-422

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности взрослого населения в мире, при этом экономическое и социальное бремя ХОБЛ является существенным и увеличивается [1–5]. Считается, что на Земле этим заболеванием страдают около 400 млн человек [6]. ХОБЛ – все еще нарастающая глобальная эпидемия [7]. Бремя ХОБЛ для людей особенно велико в странах с низким и средним уровнем доходов из-за преобладающей бедности и большей подверженности негативным факторам (курение) и влиянию окружающей среды, включая загрязнение атмосферного воздуха и воздушной среды в домохозяйствах при сгорании органического топлива [7]. В силу этого данная патология распространена не только среди мужчин, но и среди женщин [2, 3, 8].

При увеличении экономического бремени заболевания для систем здравоохранения настоятельно требуется внедрение новых, более эффективных технологий медицинских вмешательств, которые помогут улучшить результаты лечения пациентов с ХОБЛ и одновременно снизить или как минимум не увеличить экономическую нагрузку на бюджет системы здравоохранения. Одним из таких возможных технологических вариантов медицинских вмешательств является применение телемедицины (ТМ), хотя переориентация на цифровое здравоохранение к 2030 г. может существенно повлиять на уровень равенства различных групп населения в области охраны здоровья [9].

Целью исследования явилась необходимость изучения возможности и эффективности применения различных методов ТМ при ведении пациентов с ХОБЛ в аспекте контроля над заболеванием и влияния этих вмешательств на изменение поведения (*behaviour change techniques* – ВСТ) больных в отношении самоконтроля имеющейся у них патологии.

Основные представления о телемедицине

В соответствии с мнением отечественных ученых, телемедицина (от греч. *tele* – дистанция, лат. *meder* – излечение) – это «...инструмент здравоохранения, использующий телекоммуникационные и электронные информационные (компьютерные) технологии для предоставления медицинской помощи и услуг в точке необходимости (в тех случаях, когда географическое расстояние между медицинским работником и пациентом является критическим фактором)» [10].

Мобильное / электронное здравоохранение в последние годы стало перспективным инструментом для поставщиков медицинских услуг с целью дистанционного ведения пациентов посредством общей пакетной радиосвязи (GPRS), мобильной связи систем последних поколений, системы глобального позиционирования (GPS) и технологии *Bluetooth* [11].

Цифровые медицинские технологии подразумевают предоставление виртуальных медицинских, оздоровительных и прикладных образовательных услуг. Этот подход не является конкретным вмешательством, он может принести пользу пациентам с ХОБЛ благодаря использованию удобных и доступных медицин-

ских технологий [12]. Цифровые технологии способны помочь улучшить уход за пациентами с хроническими заболеваниями, такими как ХОБЛ, обеспечивая контроль над имеющейся патологией, предоставление медицинских услуг и легкодоступной медицинской информации [11].

Наиболее распространенными вариантами практического применения ТМ являются:

- **телеконсультации / интерактивные консилиумы** [13];
- **домашняя ТМ и телереабилитация**, желательна с устройствами для проведения мониторинга физиологических показателей с функцией передачи полученных данных в медицинское учреждение [14];
- **теле- / дистанционное / электронное обучение** медработников и / или пациентов [15];
- **применение мобильных ТМ-комплексов** [16];
- **системы дистанционного биомониторинга / дистанционный телемониторинг** [17];
- **дистанционная телефонная поддержка** (а также получение информации по электронной почте или телефонным SMS) [18];
- **мобильные приложения для сохранения / улучшения состояния здоровья** [19];
- **технологии искусственного интеллекта** [20]. Кроме того, во многих медучреждениях страны применяются **электронные интеграционные системы** данных по пациентам [21].

Потребность в ТМ особенно резко возросла во время минувшей пандемии COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*), в т. ч. среди пациентов с ХОБЛ, которые подвергались в этот период повышенному риску заражения и госпитализации по поводу высоколетального варианта инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) [1].

Результаты исследований по применению телемедицины при хронической обструктивной болезни легких

Считается, что частота незарегистрированных обострений ХОБЛ в 5 раз превышает частоту ее зарегистрированных обострений [22]. Основным направлением применения ТМ при ХОБЛ является улучшение процесса ведения пациентов с ХОБЛ и ухода за ними. При использовании ТМ-технологий для ведения пациентов с ХОБЛ, включающих в себя мониторинг симптомов, улучшается диагностика утяжеления проявлений заболевания и облегчается отождествление его обострений, что способствует оптимальному ведению пациентов и оптимизации результатов этого процесса [23].

Так, по данным систематического обзора *S.Janjua et al.* показано, что многокомпонентные вмешательства с асинхронным дистанционным мониторингом ничем не лучше обычного лечения, но могут обеспечить краткосрочное улучшение качества жизни (КЖ) и привести к снижению количества повторных госпитализаций по любой причине [24]. По их мнению, ТМ-вмешательства могут быть полезны в качестве дополнительного ресурса здравоохранения в зави-

симости от индивидуальных потребностей на основе профессиональной оценки [24]. *S.Janjua et al.* также сообщается, что электронные технологические вмешательства потенциально способны оказать положительное влияние на поведение пациентов с ХОБЛ в отношении их здоровья и стимулировать вовлеченность больных в процесс их лечения [25].

По результатам Европейского исследования ведения пациентов с ХОБЛ СОМЕТ изучалась эффективность и безопасность домашнего лечения у пациентов с тяжелой ХОБЛ [26]. СОМЕТ представляло собой международное клиническое исследование открытого дизайна с участием пациентов с ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 50 % от прогнозируемого значения), рандомизированных 1 : 1 в зависимости от вмешательства по лечению заболевания или обычной практики ведения в исследовательском центре. В комплекс мероприятий по управлению заболеванием были включены программа самоуправления, домашний телемониторинг, координация ухода и медицинское управление. Компонент вмешательства, направленный на самоуправление, проводился лично и по телефону. Использовались следующие кластеры ВСТ:

- цели и планирование;
- обратная связь и мониторинг;
- формирование знаний.

Пациенты получали персонализированные планы действий, а биологическая обратная связь и мониторинг использовались для того, чтобы держать их в курсе событий [26]. Первичной конечной точкой было количество дней незапланированной госпитализации по всем причинам в популяции, получавшей лечение. Вторичные конечные точки включали дни госпитализации в отделение неотложной помощи, индекс BODE (индекс массы тела, обструкция дыхательных путей, одышка и физическая нагрузка) и обострения. Конечные точки безопасности включали частоту нежелательных явлений и уровень смертности. В результате мероприятий СОМЕТ по лечению заболевания сократились сроки госпитализации по неотложной помощи и смертность у пациентов с тяжелой ХОБЛ [26].

По данным многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования *L.Boer et al.* у пациентов с ХОБЛ, распределенных на 2 группы, в течение 12 мес. использовался инструмент «умное мобильное здравоохранение» (*mHealth*, группа вмешательства) или бумажный план действий (контрольная группа), когда у них наблюдалось ухудшение респираторных симптомов [27]. В дополнение к *mHealth*, в рамках вмешательства пациентам были выданы мобильный телефон, пульсоксиметр, спирометр и термометр. В исследовании использованы ВСТ из 4 кластеров:

- обратная связь и мониторинг;
- формирование знаний;
- повторение и замена;
- предшествующие события.

Удобство использования инструмента мобильного здравоохранения оценено пациентами как хорошее [27].

V.Stamenova et al. проведено рандомизированное контролируемое исследование (низкий риск предвзятости) с участием 3 групп пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести и тяжелой степени, при этом оценивалась эффективность дистанционного мониторинга и программы самоконтроля по сравнению с группой стандартного лечения и ухода за больными, а также с имеющимся у них доступом к сертифицированному специалисту по обучению пациентов технике дыхания [28]. В данном исследовании применялись следующие кластеры ВСТ:

- цели и планирование действий;
- обратная связь и мониторинг (мониторинг поведения другими без обратной связи, самоконтроль поведения, обратная связь о результатах поведения);
- предпосылки (добавление объектов в окружающую среду).

Пациенты обеих групп вмешательства использовали комплект устройств с поддержкой технологии *Bluetooth* для мониторинга насыщения крови кислородом, артериального давления, температуры, массы тела и проявлений заболевания. Однако под наблюдением пульмонолога находились только пациенты группы дистанционного мониторинга. Все больные обследованы исходно, а затем еще через 3 и 6 мес. после начала программы. Результаты включали:

- контроль навыков самоуправления, измеряемых по шкале «Партнеры в сфере здравоохранения» (*Partners in Health – PIN*);
- признаки заболевания у пациентов, измеряемых с помощью Опросника для больных респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (*The St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*);
- Бристольского опросника знаний о ХОБЛ (*Bristol COPD Knowledge Questionnaire – BCKQ*).

Больных также просили самостоятельно отчитаться об использовании ими медицинской помощи со стороны системы здравоохранения. Хотя у пациентов всех 3 групп улучшились показатели для оценки воздействия по шкале PIN, опросникам BCKQ и SGRQ, существенных различий между группами не отмечено. Не наблюдалось никакого влияния на показатели компонентов «Активность» и «Симптомы» по опроснику SGRQ, а также на число госпитализаций больных, посещений ими отделений скорой помощи или клиники. Несмотря на регулярное использование технологии цифровой платформы, у пациентов с ХОБЛ из групп, которым были назначены дистанционное наблюдение или самоконтроль, не наблюдалось улучшения результатов лечения, таких как навыки самоуправления имеющимся у них заболеванием, знания о нем или о признаках болезни, а также использование медицинских услуг по сравнению с контролем. Через 26 нед. оставались неясными данные о влиянии вмешательства с использованием цифровых технологий на сокращение среднего числа госпитализаций или среднего количества дней, проведенных в больнице по сравнению с контрольным вмешательством или контролем в сокращении числа госпитализаций по всем причинам и в связи с ХОБЛ [28].

Показано также, что цифровые вмешательства привели к изменениям в лечении ХОБЛ. Часто пациентам требуется поддержка медицинского работника, чтобы уменьшить последствия болезни [29]. *K. Jolly et al.* оценена эффективность телефонного консультирования по вопросам здоровья, проводимого медсестрами, для поддержки самостоятельного ведения больных в условиях первичной медико-санитарной помощи пациентам с ХОБЛ легкой степени [30].

Проведено также многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в 4 регионах Англии с участием врачей общей практики ($n = 71$) и пациентов ($n = 577$), у которых оценка одышки по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) составляла 1 или 2 балла, с диагнозом, подтвержденным по данным спирометрии. Пациенты рандомизированы на группы медицинского консультирования по телефону ($n = 289$) или обычного ухода ($n = 288$). Коучинг на основе теории социального познания способствовал доступу к услугам по прекращению курения, повышению физической активности, приему лекарств и планированию действий (4 занятия в течение 11 нед.; информация по почте – на 16-й и 24-й неделях). Группа обычного ухода получила только брошюру о ХОБЛ. Первичным результатом являлось КЖ, связанное со здоровьем, через 12 мес. с использованием краткой версии респираторного опросника SGRQ-C. Вмешательство проведено с хорошей точностью:

- доставлено 86 % запланированных звонков;
- 75 % пациентов получили все 4 звонка.

Через 6 мес. наблюдались 92 % пациентов, через 12 мес. – 89 %. Различий по общей оценке по опроснику SGRQ-C (баллы) через 12 мес. (средняя разница $-1,3$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) $(-3,6) - 0,9$; $p = 0,23$) не установлено. Однако по сравнению с пациентами из группы обычного ухода через 6 мес. наблюдения пациенты группы вмешательства сообщили о более высокой физической активности, большая часть пациентов получили план ухода (44 % vs 30 %), спасательные пакеты с антибактериальными препаратами (37 % vs 29 %) и проверку техники использования ингалятора (68 % vs 55 %) [30].

По результатам исследования *S.K. Park et al.* (Республика Корея) у пациентов с ХОБЛ изучался эффект 6-месячной программы самоуправления SASMP на основе приложения для смартфона [31]. Подходящие участники были рандомизированы на 2 группы. Участники экспериментальной группы получили программу самоуправления, которая включала обучение, упражнения, самоконтроль симптомов и упражнения, а также социальную поддержку. Использовались ВСТ из 8 различных иерархических кластеров:

- цели и планирование;
- обратная связь и мониторинг;
- социальная поддержка;
- формирование знаний;
- сравнение поведения, ассоциаций, вознаграждения и угроз, а также предшествующих событий.

ВСТ включали демонстрацию поведения во время групповых занятий с экспертом по физическим упражнениям, добавление объектов в окружающую среду путем предоставления участникам шагомера и приложения для смартфонов для самостоятельного лечения ХОБЛ, социальное вознаграждение в виде похвалы и предоставления плана действий. Участники контрольной группы получали один звонок в месяц от исследовательского персонала. В качестве первичного результата оценивалось поведение по уходу за собой. Все измерения проводились исходно и через 6 мес. после начала. Были обнаружены существенные различия между группами в показателях изменения поведения по уходу за собой, общем количестве занятий и времени (%), проведенного при умеренной или интенсивной физической активности за 6 мес. В то же время четкие данные о влиянии цифрового приложения для смартфонов на количество госпитализированных или поступивших в отделения неотложной помощи по сравнению с обычным лечением отсутствовали. Сделан вывод о том, что программа самоуправления с использованием приложения для смартфона может повлиять не только на изменение поведения людей с ХОБЛ, у которых ограничен доступ к медицинскому обслуживанию при отсутствии возможностей для легочной реабилитации, но и частые обострения [31].

Применение ТМ при ранней выписке в случаях обострений ХОБЛ изучено *P. Mínguez Clemente et al.* в проспективном экспериментальном рандомизированном клиническом исследовании TELEMED-COPD-Trial. Пациенты группы ТМ проходили мониторинг и должны были передавать данные о жизненно важных константах и электрокардиографии 2 раза в день с последующим телефонным звонком и 2 визитами медицинского персонала на дом (промежуточным и при выписке) при ежедневном посещении пациентов контрольной группы. Основными переменными являлось время до первого обострения. Вторичными переменными являлись следующие:

- количество обострений;
- использование ресурсов здравоохранения;
- удовлетворенность КЖ;
- тревожно-депрессивный синдром;
- приверженность терапии, измеренная через 1 и 6 мес. после выписки из больницы.

В ходе вмешательства наблюдалось значительное снижение числа посещений по сравнению с контрольной группой $- 3,8 \pm 1,0$ vs $5,1 \pm 2,0$ ($p = 0,001$) при сохранении того же качества медицинской помощи [32].

По результатам систематического обзора *G. Shaw et al.* для выявления рандомизированных контролируемых исследований показано, что мероприятия по самоуправлению значительно различаются по своей природе [33]. Целью являлось синтезирование данных об эффективности мобильных медицинских приложений по сравнению с обычным уходом. Исходы, представляющие интерес, включали обострения, физическую функцию и КЖ. Там, где это было возможно, данные об исходах были объединены для метаанализа. Сообщалось о количестве обострений, КЖ, физи-

ческой функции, одышке, физической активности и самоэффективности. Доказательства эффективности в разных исследованиях были противоречивыми, а суммарный эффект на физическую функцию и КЖ не был значимым. Отмечены заметные различия показателей результатов, используемых в разных исследованиях. Отсутствовала ясность в отношении улучшения результатов, таких как КЖ, обострения, что было в основном связано с небольшим количеством выявленных исследований. Сделан вывод о том, что разработка стандартизированной системы отчетности о результатах цифровых медицинских вмешательств в целях самоуправления ХОБЛ может помочь стандартизировать будущие исследования [33].

Аналогичным образом, по данным обзора о цифровых вмешательствах *R. Bodini et al.* пришли к выводу, что фактические данные, подтверждающие внедрение цифровых вмешательств на основе программного обеспечения, сильно различались, возможно, за счет того, что в этот обзор были включены участники как с бронхиальной астмой (БА), так и ХОБЛ [34].

В большинстве приведенных исследований предполагалось, что пациенты находятся в идеальных условиях с возможностью использования портативного электронного устройства и наличием обильных ресурсов общественного здравоохранения [35]. *N. Deng et al.* проведены 2 пилотных исследования: 1-е было направлено на улучшение функций системы для применения в домашних условиях легочной реабилитации (*Pulmonary Rehabilitation – PR*) *mHealth* для пациентов с ХОБЛ, 2-е – на изучение потенциальных клинических преимуществ и подтверждение приемлемости и удобства использования этой системы [35, 36]. *N. Deng et al.* разработан и апробирован метод лечения ХОБЛ на основе технологии мобильного здравоохранения *mHealth* для применения в отдаленных районах Китая с ограниченными медицинскими ресурсами путем оказания ТМ-помощи с замкнутым циклом на уровне сообщества. Установлено, что надлежащее образование пациентов и их частое общение с поставщиками медицинских услуг могут способствовать принятию пациентами смартфонов для использования их как устройств для самоведения ХОБЛ. Кроме того, созданный авторами групповой чат *WeChat* способен сыграть важную роль в повышении комплаентности пациентов и устранении у них психологического стресса [35]. Психологическое состояние больных значительно улучшилось через 6 мес., особенно в отношении депрессии, что было измерено с помощью 9-балльной шкалы опросника здоровья пациентов [35].

При проведении 6-минутного шагового теста показана значительная разница ($p = 0,023$) с течением времени, при этом улучшение превысило минимальную клинически значимую разницу [36]. Изменение респираторных симптомов при помощи оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test™ – CAT*) было статистически значимым ($p = 0,031$) с выраженным снижением на –3 балла. Оценка одышки по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одыш-

ки (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*) снизилась в целом (в т. ч. исчезла оценка 3 балла), при этом показана существенная разница [36]. Общая комплаентность в этом исследовании достигла $82,2 \pm 1,7 \%$. По результатам анкетирования и интервью показано хорошее признание технологии и ее функциональное удобство. Участники были удовлетворены вмешательством на основе мобильного здравоохранения. Показано, что система *PR mHealth* для применения на дому, включающая методы изменения поведения, является осуществимым и приемлемым вмешательством для пациентов с ХОБЛ, пациенты с этим заболеванием могут получить пользу от вмешательства, предоставляемого данной системой. Разработанная авторами исследования система сыграла важную вспомогательную роль в назначении физических упражнений с учетом специфики состояния больных. Она предоставила средства и инструменты для дальнейшей индивидуализации назначения физических упражнений пациентам с ХОБЛ в будущем [36].

В кластерном рандомизированном исследовании *F. Wang et al.* (провинция Гуандун, Китай) приняли участие сотрудники 16 государственных больниц [37]. В больницах группы вмешательства проводились обучение по контролю над качеством медицинской помощи пациентам с ХОБЛ в соответствии с критериями Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017*) и Национальной программы аудита ХОБЛ, а также контроль через каждые 3 мес. В больницах контрольной группы сохранялось обычное лечение заболевания. Выписанные пациенты с ХОБЛ набирались и наблюдались в течение 1 года, у них регистрировались результаты САТ (баллы) и произведенных медицинских расходов. Сопоставление показателей комплаентности осуществлялось после корректировки их по полу, возрасту, анамнезу курения, уровню больницы и исходному показателю САТ. Обобщенные оценочные уравнения выполнялись с кластеризацией по больницам. Изменение показателя САТ от исходного уровня в группе вмешательства соответствовало наиболее надежной оценке клинического минимально значимого различия САТ (–2 балла), что значительно больше, чем в контрольной группе (–2,4; 95%-ный ДИ (0,9; 3,9)) vs (–1,2; 1,2); $p < 0,001$). Затраты на оказание медицинской помощи при ведении пациентов с ХОБЛ во время наблюдения за ними не различались между 2 группами. Предложенное авторами вмешательство по контролю за качеством медицинской помощи способно значительно улучшить проявления заболевания выписанных пациентов с ХОБЛ, без увеличения расходов на оказание им медицинской помощи [37].

Z. Wang et al. исходили из того, что пациенты с ХОБЛ испытывают дефицит физической активности по мере прогрессирования заболевания. В ходе исследования также использована поэтапная скоординированная система мобильного здравоохранения для реабилитации на дому (*PR mHealth*) для пациентов с ХОБЛ, включающая методы изменения их поведе-

ния. Установлено, что при легочной реабилитации может повыситься способность больных к выполнению физической нагрузки и для пациентов крайне важно поддерживать тот образ жизни, который предполагает их длительную физическую активность [38].

У пациентов с ХОБЛ часто встречается дисфункция диафрагмы, однако еще предстояло выяснить, связана ли она с обострением заболевания. По данным проспективного обсервационного исследования *S. Wei et al.* проведена оценка функции диафрагмы с помощью магнитно-резонансной томографии у пациентов с ХОБЛ и проверка того, может ли степень дисфункции диафрагмы помочь предсказать обострение заболевания [38]. Пациентам с ХОБЛ предложено начать самоконтроль имеющейся патологии с помощью системы мониторинга на основе ТМ. Случаи развития обострения ХОБЛ у пациентов фиксировались системой и подтверждались медицинскими работниками. Бинарный одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ проведен для изучения факторов, связанных с частотой обострения заболевания. Кривые рабочих характеристик приемника (ROC) в дальнейшем использовались для оценки значения индексов прогнозирования. Согласно клиническим результатам показано, что параметры функции диафрагмы в конце максимального дыхания были ниже в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$). По результатам дисперсионного анализа (ANOVA) показаны значительные различия между больными ХОБЛ определенных стадий по GOLD по таким параметрам функции диафрагмы, как движение грудной стенки, площадь легких, верхний и нижний ее диаметр и фракция утолщения диафрагмы в конце максимального дыхания ($p < 0,05$). При этом существенные различия показателей функции диафрагмы наблюдались между группами больных с нечастыми обострениями заболевания ($n = 28$) и пациентами с частыми обострениями ХОБЛ ($n = 31$) в зависимости от частоты обострений ($p < 0,05$). Показатели фракции утолщения диафрагмы, оцениваемой с помощью магнитно-резонансной томографии, и движение грудной клетки были связаны с частотой обострений ХОБЛ после поправки показателей на возраст, пол, индекс массы тела и функцию дыхания, а комбинация прогнозов показала более высокую точность прогнозирования частоты обострений этого заболевания. У пациентов с ХОБЛ параметры функции диафрагмы коррелируют с выраженностью ограничения воздушного потока [39].

Целью 52-недельного многоцентрового проспективного когортного исследования *M. Shinoda et al.* являлось определение осуществимости и приемлемости использования ТМ-приложения *YaDoc* [40] для смартфонов пациентами в возрасте старше 40 лет только с ХОБЛ или перекрестом БА и ХОБЛ (ранее — АСОС), врачами и другим персоналом медицинских учреждений [41]. В приложение включены 7 ежедневных вопросов о симптомах и еженедельные вопросы САТ. Кроме того, оценивалось влияние на результаты исследования чрезвычайного положения, введен-

ного в Японии в связи с пандемией COVID-19 [41]. Большинство из завершивших исследование врачей (66,7 %) положительно ответили на вопрос об облегчении связи между ними и участниками исследования для ведения пациентов с ХОБЛ с использованием приложения. Соблюдение требований было аналогичным до и после введения первого чрезвычайного положения в связи с пандемией COVID-19 в Японии. Ежедневный телемониторинг с помощью платформы *YaDoc* при ведении пациентов с ХОБЛ потенциально осуществим и приемлем как для больных, так и для врачей при рутинном лечении ХОБЛ. Эти результаты могут послужить основой для потенциального использования ТМ в клинической практике и разработки будущих исследований [41]. Прямые сравнения с другими ТМ-исследованиями провести невозможно из-за различий характера дневника и продолжительности проведения исследования [42].

За 1-годовой период проведения данного исследования медиана соблюдения заполнения ежедневного опросника составила примерно 67 %, при этом заполнение еженедельного опросника САТ имело более высокий показатель (81 %) [41]. В течение первых 6 мес. медиана соблюдения как еженедельных, так и ежедневных анкет САТ была очень высокой (≥ 90 %), но начиная с 6-го месяца отчетность постепенно снижалась [41]. Это согласуется с результатами ТМ-исследования *M. North et al.*, по данным которого продемонстрировано снижение соблюдения режима лечения пациентами с ХОБЛ с 85 % в 1-ю неделю до 40 % — к 12-й неделе использования [43]. В целом снижение соблюдения требований с течением времени предполагает необходимость в обучении больных с целью обеспечения хорошей приверженности, и этот подход оказался полезным в повышении приверженности пациентов лечению ХОБЛ [44].

Объявление в Японии чрезвычайного положения из-за пандемии COVID-19 оказало существенное влияние на личное общение пациентов с ХОБЛ и врачей, но не изменило подхода к вводу данных. Легкость использования платформы была высоко оценена [41]. По результатам предыдущих исследований показано, что воспринимаемая простота использования технологии является одним из основных факторов, определяющих соблюдение требований ТМ, а воспринимаемая ее полезность является способствующим фактором [45]. Принятие пациентами и медперсоналом сходных платформ было относительно высоким и удовлетворительным согласно анкетам участников и врачей / персонала учреждений, что видно также по результатам предыдущих исследований по изучению применения ТМ при ХОБЛ [46].

Перспективы применения телемедицины при хронической обструктивной болезни легких

Кроме того, что ТМ может стать связующим звеном между различными этапами медицинской помощи при ХОБЛ, давая возможность рассмотреть различные комбинации виртуальных и гибридных моделей

виртуального и реального ухода за больными с целью увеличения их доступа к медицинской помощи, ее результатов и ценовой доступности. Имеется ряд потенциально важных преимуществ ТМ при ведении с применением этой технологии пациентов с ХОБЛ:

- системы ТМ способны значительно улучшить приверженность пациентов процессу лечения ХОБЛ. Обучение самоуправлению / самоведению с применением системы ТМ может помочь больному понять сущность своей патологии и преимущества правильного применения им назначенных ему лекарственных препаратов [47, 48];
- ТМ технологии потенциально могут улучшить оказание медицинской помощи пациентам с ХОБЛ, уменьшить количество обострений заболевания, повысить КЖ больных, снять имеющиеся у них тревогу и депрессию, а также снизить частоту обращений в медицинские учреждения за неотложной помощью и количество госпитализаций пациентов с ХОБЛ [11, 49];
- телереабилитация предложена в качестве альтернативы традиционному варианту применения этого раздела медицины [50].

Несмотря на имеющиеся уже сегодня надежды на использование ТМ как возможного средства ухода за пациентами с ХОБЛ, ее доказательная база в настоящее время продолжает развиваться. На данный момент пока не определены оптимальные методы лечения пациентов с ХОБЛ с помощью ТМ [51], поэтому пульмонология нуждается в гораздо большем количестве исследований по этой проблеме.

Также актуален ряд аспектов возможного использования смежных разделов ТМ по поводу ХОБЛ:

- дистанционный мониторинг в сочетании с обычным уходом за пациентами [52];
- удаленные консультации в сочетании с обычным уходом за больными [52];
- дистанционное наблюдение за состоянием пациента или удаленные консультации (в ситуации замены ТМ-помощью элементов личного ухода персоналом за больными) [11];
- самообразование пациентов с последующим наблюдением за ними и поведенческим вмешательством и мониторингом за соблюдением больными предъявляемых требований на основе системы ТМ [53];
- область телереабилитации, в т. ч. стандартизация платформ доставки этого вида медицинской помощи;
- тесты, проводимые удаленно, позволяющие по показаниям назначать пациентам физические упражнения;
- реабилитация после обострения заболевания [54].

В качестве возможных направлений дальнейших исследований по применению ТМ при ХОБЛ можно рассматривать:

- более масштабные одно- или многокомпонентные вмешательства, которые предоставят информацию о конкретных подгруппах пациентов с ХОБЛ;
- исследования, включающие вмешательства мобильного здравоохранения в качестве замены

обычного ухода или с уменьшенным объемом обычного ухода;

- исследования, которые могут помочь определить, полезны ли цифровые вмешательства для пациентов с ХОБЛ [25].

Для будущих исследований определен ряд областей, в которых можно рекомендовать изучение результатов применения кластеров методики изменения поведения:

- внедрение стандартизированной отчетности по измерению ВСТ. Следует определить оптимальную структуру и комбинацию ВСТ. Измерения результатов могут включать оценку потенциала приложений для смартфона в аспекте способствования изменению поведения пациентов [55];
- необходимы дальнейшие рекомендации по основным компонентам таксономии ВСТ. Рационально использование шаблона контрольного списка и руководства для описания и репликации мер (TIDiR) [56].

Предлагается добавить следующие особенности в будущие клинические исследования:

- отчетность об экономической эффективности наряду с клинической эффективностью;
- в качестве меры мотивации следует включить стандартизированные проверенные методики для измерения самоэффективности;
- необходимо четкое описание компонентов вмешательства, позволяющее классифицировать и группировать их, анализировать испытания цифровых вмешательств посредством метаанализа компонентной сети, при условии, что в будущем будет достаточно данных исследований [57].

Заключение

В период пандемии COVID-19 резко ускорилось развитие цифровых технологий, в т. ч. в отношении пациентов с ХОБЛ. Отмечено кратковременное улучшение КЖ, но пока нельзя с уверенностью сказать, сохранится ли оно в долгосрочной перспективе, при многокомпонентных вмешательствах и для конкретных подгрупп пациентов, сформированных по тяжести заболевания. Вместе с тем цифровые вмешательства практически не влияют на частоту обострений ХОБЛ. В зависимости от уязвимости пациента и тяжести ХОБЛ некоторым больным может потребоваться индивидуальный уход, а не групповые вмешательства. В перспективе задача заключается в обеспечении актуальности ТМ и сохранении ТМ-визитов после окончания пандемии COVID-19. Это создает конкретные коммуникационные проблемы, к решению которых работники здравоохранения должны быть потенциально готовы в ближайшем будущем. Дополнительные исследования в этой области позволят сделать более обоснованные выводы по использованию цифровых вмешательств и понять отношение различных групп больных к таким новым подходам к ведению пациентов с ХОБЛ, полезность для них и экономическую эффективность ТМ-технологий.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report> [Accessed: March 27, 2024].
- Мальхин Ф.Т. Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 530–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536.
- Мальхин Ф.Т., Батурич В.А. Лечебно-диагностические и организационные аспекты хронической обструктивной болезни легких у женщин. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 76–83. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-76-83.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. 2023. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/NOBL_2023_draft.pdf
- Мальхин Ф.Т. Сравнительное исследование преобладающих фенотипов хронической обструктивной болезни легких в зависимости от половозрастных характеристик пациентов. *Клиническая геронтология*. 2022; 28 (1-2): 24–27. DOI: 10.26347/1607-2499202101-02024-027.
- Adeloye D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- Quaderi S.A., Hurst J.R. The unmet global burden of COPD. *Glob. Health Epidemiol. Genom.* 2018; 3: e4. DOI: 10.1017/ghg.2018.1.
- Мальхин Ф.Т. Распространенность и особенности табакокурения у пациентов отделений терапевтического профиля с хроническими заболеваниями органов дыхания. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2022; 44 (3): 10–14. Доступно на: https://www.vestnikdigma.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_dgma_no3442022.pdf
- Jackson D.N., Trivedi N., Baur C. Re-prioritizing digital health and health literacy in healthy people 2030 to affect health equity. *Health Commun.* 2021; 36 (10): 1155–1162. DOI: 10.1080/10410236.2020.1748828.
- Владимирский А.В. Медицина в эпоху Интернета. Что такое телемедицина и как получить качественную медицинскую помощь, если нет возможности пойти к врачу. М.: Эксмо; 2020. Доступно на: https://oncocenter.online/docs/Vladimirskiy_A_Revolyuciyam_Medicina_V_Yepohu_Internea4.pdf
- Мальхин Ф.Т. Возможности применения телемедицины по опыту пандемии COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2024; (1): 17–29. DOI: 10.37489/2588-0519-2024-1-17-29.
- Velardo C., Shah S.A., Gibson O. et al. Digital health system for personalised COPD long-term management. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2017; 17 (1): 19. DOI: 10.1186/s12911-017-0414-8.
- Шестакова Е.А., Лазарева А.А., Мазурина Н.В. и др. Телемедицинские технологии в лечении ожирения как способ реализации междисциплинарного подхода. *Терапия*. 2023; (7): 142–151. DOI: 10.18565/therapy.2023.7.142-151.
- Кутергина Т.И., Андреева О.В., Туровина Е.Ф., Клещеникова Т.М. Опыт применения телереабилитации после перенесенной инфекции COVID-19 на поликлиническом этапе в г. Тюмени. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021; 22 (2): 84–88. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-2-84-88.
- Frederix I., Caiani E.G., Dendale P. et al. ESC e-cardiology working group position paper: overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26 (11): 1166–1177. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.
- Сайганов С.А., Мазуров В.И., Голдобин В.В. и др. Перспективы применения портативного телемедицинского комплекса для оказания помощи пациентам пожилого и старческого возраста с цереброваскулярной патологией. *Успехи геронтологии*. 2021; 34 (2): 251–257. DOI: 10.34922/AE.2021.34.2.010.
- Halpren-Ruder D., Chang A.M., Hollander J.E., Shah A. Quality assurance in telehealth: adherence to evidence-based indicators. *Telemed. J. E Health.* 2019; 25 (7): 599–603. DOI: 10.1089/tmj.2018.0149.
- Klimis H., Marschner S., Von Huben A. et al. Predictors of smoking cessation in a lifestyle-focused text-message support programme delivered to people with coronary heart disease: an analysis from the Tobacco Exercise and Diet Messages (TEXTME): Randomised clinical trial. *Tob. Use Insights.* 2020; 13: 1179173X20901486. DOI: 10.1177/1179173X20901486.
- Лагутин М.Д., Чигирин В.П., Самофалов Д.А. и др. Анализ применения телемедицинских технологий в Российской Федерации в 2019–2022 годах. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2023; 31 (2): 264–269. DOI: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-264-269.
- Миронова О.Ю., Исаев Г.О., Бердышева М.В., Фомин В.В. Компьютерная томография в кардиологии: история и перспективы. *Терапевтический архив*. 2023; 95 (9): 818–821. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202377.
- Монаков Д.М., Алтуни Д.В. Медицинские информационные системы: современные реалии и перспективы. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2022; 8 (4): 46–53. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-4-46-53.
- Betsuyaku T., Kato M., Fujimoto K. et al. A randomized trial of symptom-based management in Japanese patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2409–2423. DOI: 10.2147/COPD.S152723.
- Donner C.F., ZuWallack R., Nici L. The role of telemedicine in extending and enhancing medical management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (7): 726. DOI: 10.3390/medicina57070726.
- Janjua S., Threapleton C.J., Prigmore S. et al. Telehealthcare for remote monitoring and consultations for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 7 (7): CD013196. DOI: 10.1002/14651858.cd013196.pub2.
- Janjua S., Banchoff E., Threapleton C.J.D. et al. Digital interventions for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; (4): CD013246. DOI: 10.1002/14651858.CD013246.pub2.
- Kessler R., Casan-Clara P., Koehler D. et al. COMET: a multi-component home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2017.
- Boer L., Bischoff E., Heijden M. et al. A smart mobile health tool versus a paper action plan to support self-management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7 (10): e14408. DOI: 10.2196/14408.
- Stamenova V., Liang K., Yang R. et al. Technology-enabled self-management of chronic obstructive pulmonary disease with or without asynchronous remote monitoring: randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22 (7): e18598. DOI: 10.2196/18598.
- World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
- Jolly K., Sidhu M.S., Hewitt C.A. et al. Self management of patients with mild COPD in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018; 361: k2241. DOI: 10.1136/bmj.k2241.
- Park S.K., Bang C.H., Lee S.H. Evaluating the effect of a smartphone app-based self-management program for people with COPD: a randomized controlled trial. *Appl. Nurs. Res.* 2020; 52: 151231. DOI: 10.1016/j.apnr.2020.151231.
- Mínguez Clemente P., Pascual-Carrasco M., Mata Hernández C. et al. Follow-up with telemedicine in early discharge for COPD exacerbations: randomized clinical trial (TELEMEDCOPD-trial). *COPD*. 2021; 18 (1): 62–69. DOI: 10.1080/15412555.2020.1857717.
- Shaw G., Whelan M.E., Armitage L.C. et al. Are COPD self-management mobile applications effective? A systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020; 30 (1): 11. DOI: 10.1038/s41533-020-0167-1.
- Bodini R., Grinovero M., Corsico A. et al. Digital Therapy in the treatment of asthma and COPD – epidemiology of development and use of an emerging health technology in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (63): PA735. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA735.
- Deng N., Chen J., Liu Y. et al. Using mobile health technology to deliver a community-based closed-loop management system for chronic obstructive pulmonary disease patients in remote areas of China:

- development and prospective observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8 (11): e15978. DOI: 10.2196/15978.
36. Deng N., Sheng L., Jiang W. et al. A home-based pulmonary rehabilitation mHealth system to enhance the exercise capacity of patients with COPD: development and evaluation. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2021; 21 (1): 325. DOI: 10.1186/s12911-021-01694-5.
 37. Wang F., Liang Z., Zhou Y. et al. Rongchang Chen Medical quality control intervention for COPD patients in China: a cluster randomized, controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (Suppl. 64): 2422. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2422.
 38. Wang Z., An J., Lin H. et al. Pathway-driven coordinated telehealth system for management of patients with Single or multiple chronic diseases in China: system development and retrospective study. *JMIR Med. Inform.* 2021; 9 (5): e27228. DOI: 10.2196/27228.
 39. Wei S., Lu R., Zhang Z. et al. MRI-assessed diaphragmatic function can predict frequent acute exacerbation of COPD: a prospective observational study based on telehealth-based monitoring system. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 438. DOI: 10.1186/s12890-022-02254-x.
 40. Integrity Healthcare Co., Ltd. The YaDoc telemonitoring platform. 2022 (in Japanese).
 41. Shinoda M., Hataji O., Miura M. et al. A Telemedicine Approach for Monitoring COPD: a prospective feasibility and acceptability cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2931–2944. DOI: 10.2147/COPD.S375049.
 42. Rassouli F., Baty F., Stolz D. et al. Longitudinal change of COPD assessment test (CAT) in a telehealthcare cohort is associated with exacerbation risk. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3103–3109. DOI: 10.2147/copd.s141646.
 43. North M., Bourne S., Green B. et al. A randomised controlled feasibility trial of E-health application supported care vs usual care after exacerbation of COPD: the RESCUE trial. *NPJ Digit. Med.* 2020; 3: 145. DOI: 10.1038/s41746-020-00347-7.
 44. Willard-Grace R., Chirinos C., Wolf J. et al. Lay health coaching to increase appropriate inhaler use in COPD: a randomized controlled trial. *Ann. Fam. Med.* 2020; 18 (1): 5–14. DOI: 10.1370/afm.2461.
 45. Almathami H.K.Y., Win K.T., Vlahu-Gjorgievska E. Barriers and facilitators that influence telemedicine-based, real-time, online consultation at patients' homes: systematic literature review. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22 (2): e16407. DOI: 10.2196/16407.
 46. Soriano J.B., García-Río F., Vázquez-Espinosa E. et al. A multi-centre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir. Med.* 2018; 144: 74–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.008.
 47. Гельман В.Я. Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины. *Медицина*. 2022; 10 (1): 41–49. DOI: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-41-49.
 48. Fox L., Heiden E., Chauhan M.A.J. et al. Evaluation of telehealth support in an integrated respiratory clinic. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2022; 32, 51 (2022). DOI: 10.1038/s41533-022-00304-9.
 49. Barbosa M. T., Sousa C. S., Morais-Almeida M. et al. Telemedicine in COPD: an overview by topics. *COPD*. 2020; 17 (5): 601–617. DOI: 10.1080/15412555.2020.1815182.
 50. Xin H., Wei S., Zheng H. et al. Comparison of a supervised home-based tele-rehabilitation with center-based pulmonary rehabilitation: protocol for a randomized non-inferiority multicenter study in Ningxia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2024; 19: 1707–1719. DOI: 10.2147/COPD.S46794.
 51. Enderl M., Lavelanet A., Cleeve A. et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG*. 2019; 126 (9): 1094–1102. DOI: 10.1111/1471-0528.15684.
 52. Mir O., Ferrua M., Fourcade A. et al. Digital remote monitoring plus usual care versus usual care in patients treated with oral anticancer agents: the randomized phase 3 CAPRI trial. *Nat. Med.* 2022; 28: 1224–1231. DOI: 10.1038/s41591-022-01788-1.
 53. Rispol M., Machalick W. Advances in telehealth and behavioral assessment and intervention in education: introduction to the special issue. *J. Behav. Educ.* 2020; 29: 189–194. DOI: 10.1007/s10864-020-09383-5.
 54. Chapel B., Alexandre F., Heraud N. et al. Standardization of the assessment process within telerehabilitation in chronic diseases: a scoping meta-review. *BMC Health Serv. Res.* 2022; 22 (1): 984. DOI: 10.1186/s12913-022-08370-y.
 55. McKay F.H., Slykerman S., Dunn M. The app behavior change scale: creation of a scale to assess the potential of apps to promote behavior change. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019; 7 (1): e11130. DOI: 10.2196/11130.
 56. Rhon D.I., Fritz J.M., Kerns R.D. et al. TIDieR-telehealth: precision in reporting of telehealth interventions used in clinical trials – unique considerations for the Template for the Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist. *BMC Med. Res. Methodol.* 2022; 22: 161. DOI: 10.1186/s12874-022-01640-7.
 57. Lutz J., Offidani E., Taraboanta L. et al. Appropriate controls for digital therapeutic clinical trials: a narrative review of control conditions in clinical trials of digital therapeutics (DTx) deploying psychosocial, cognitive, or behavioral content. *Front. Digit. Health*. 2022; 4: 823977. DOI: 10.3389/fdgh.2022.823977.

Поступила: 12.09.24
Принята к печати: 24.02.25

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report> [Accessed: March 27, 2024].
2. Malykhin F.T. [Typical features of the etiology, pathogenesis and pathological morphology of chronic obstructive pulmonary disease in women and men]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 530–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-530-536 (in Russian).
3. Malykhin F.T., Baturin V.A. [Treatment, diagnostics, and management of chronic obstructive pulmonary disease in women]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (1): 76–83. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-76-83 (in Russian).
4. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines]. 2023. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf [Accessed: May 01, 2024] (in Russian).
5. Malykhin F.T. [Comparative study of predominant phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease depending on patient's gender and age]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2022; 28 (1-2): 24–27. DOI: 10.26347/1607-2499202101-02024-027 (in Russian).
6. Adeloje D., Song P., Zhu Y. et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
7. Quaderi S.A., Hurst J.R. The unmet global burden of COPD. *Glob. Health Epidemiol. Genom.* 2018; 3: e4. DOI: 10.1017/ghg.2018.1.
8. Malykhin F.T. [Prevalence and features of tobacco smoking in patients of the departments of the therapeutic profile with chronic respiratory diseases]. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2022; 3 (44): 10–14. Available at: https://www.vestnikdigma.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_dgma_no3442022.pdf (in Russian).
9. Jackson D.N., Trivedi N., Baur C. Re-prioritizing digital health and health literacy in healthy people 2030 to affect health equity. *Health Commun.* 2021; 36 (10): 1155–1162. DOI: 10.1080/10410236.2020.1748828.
10. Vladimirovskiy A.V. [Medicine in the Internet Age. What is telemedicine and how to get quality medical care if you can't see a doctor]. Moscow: Eksmo; 2020. Available at: https://oncocenter.online/docs/Vladimirskiy_A_Revolyuciya_v_Medicina_V_Yepohu_Internea4.pdf (in Russian).
11. Malykhin F.T. [Opportunities for using telemedicine based on the COVID-19 pandemic]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2024; (1): 17–29. DOI: 10.37489/2588-0519-2024-1-17-29 (in Russian).
12. Velardo C., Shah S.A., Gibson O. et al. Digital health system for personalised COPD long-term management. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2017; 17 (1): 19. DOI: 10.1186/s12911-017-0414-8.
13. Shestakova E.A., Lazareva A.A., Mazurina N.V. et al. [Telemedicine technologies in the treatment of obesity as a way to implement an interdisciplinary approach]. *Terapiya*. 2023; (7): 142–151. DOI: 10.18565/therapy.2023.7.142-151 (in Russian).
14. Kutergina T.I., Andreeva O.V., Turovinina E.F., Kleshchevnikova T.M. [Experience in the use of telerehabilitation after a COVID-19 infection at the polyclinic stage in Tyumen]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2021; 22 (2): 84–88. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-2-84-88 (in Russian).

15. Frederix I., Caiani E.G., Dendale P. et al. ESC e-cardiology working group position paper: overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019; 26 (11): 1166–1177. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.
16. Sayganov S.A., Mazurov V.I., Goldobin V.V. et al. [Portable telemedical complex usage perspectives for medical care of elderly and senile patients with cerebrovascular pathology]. *Uspekhi gerontologii.* 2021; 34 (2): 251–257. DOI: 10.34922/AE.2021.34.2.010 (in Russian).
17. Halpren-Ruder D., Chang A.M., Hollander J.E., Shah A. Quality assurance in telehealth: adherence to evidence-based indicators. *Telemed. J. E Health.* 2019; 25 (7): 599–603. DOI: 10.1089/tmj.2018.0149.
18. Klimis H., Marschner S., Von Huben A. et al. Predictors of smoking cessation in a lifestyle-focused text-message support programme delivered to people with coronary heart disease: an analysis from the Tobacco Exercise and Diet Messages (TEXTME): Randomised clinical trial. *Tob. Use Insights.* 2020; 13: 1179173X20901486. DOI: 10.1177/1179173X20901486.
19. Lagutin M.D., Chigirina V.P., Samofalov D.A. et al. [Analysis of the use of telemedicine technologies in the Russian Federation in 2019–2022]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2023; 31 (2): 264–269. DOI: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-264-269 (in Russian).
20. Mironova O.Iu., Isaev G.O., Berdysheva M.V., Fomin V.V. [Computed tomography in cardiology: history and perspectives]. *Terapevicheskii arkhiv.* 2023; 95 (9): 818–821. DOI: 10.26442/00403660.2023.09.202377 (in Russian).
21. Monakov D.M., Altunin D.V. [Medical information systems: modern realities and prospects]. *Rossiyskiy zhurnal telemeditsiny i elektronogo zdravookhraneniya.* 2022; 8 (4): 46–53. DOI: 10.29188/2712-9217-2022-8-4-46-53 (in Russian).
22. Betsuyaku T., Kato M., Fujimoto K. et al. A randomized trial of symptom-based management in Japanese patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2409–2423. DOI: 10.2147/COPD.S152723.
23. Donner C.F., ZuWallack R., Nici L. The role of telemedicine in extending and enhancing medical management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (7): 726. DOI: 10.3390/medicina57070726.
24. Janjua S., Threapleton C.J., Prigmore S. et al. Telehealthcare for remote monitoring and consultations for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 7 (7): CD013196. DOI: 10.1002/14651858.cd013196.pub2.
25. Janjua S., Banchoff E., Threapleton C.J.D. et al. Digital interventions for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; (4): CD013246. DOI: 10.1002/14651858.CD013246.pub2.
26. Kessler R., Casan-Clara P., Koehler D. et al. COMET: a multi-component home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2017.
27. Boer L., Bischoff E., Heijden M. et al. A smart mobile health tool versus a paper action plan to support self-management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7 (10): e14408. DOI: 10.2196/14408.
28. Stamenova V., Liang K., Yang R. et al. Technology-enabled self-management of chronic obstructive pulmonary disease with or without asynchronous remote monitoring: randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22 (7): e18598. DOI: 10.2196/18598.
29. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(COPD\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(COPD)) [Accessed: March 27, 2024].
30. Jolly K., Sidhu M.S., Hewitt C.A. et al. Self management of patients with mild COPD in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018; 361: k2241. DOI: 10.1136/bmj.k2241.
31. Park S.K., Bang C.H., Lee S.H. Evaluating the effect of a smart-phone app-based self-management program for people with COPD: a randomized controlled trial. *Appl. Nurs. Res.* 2020; 52: 151231. DOI: 10.1016/j.apnr.2020.151231.
32. Mínguez Clemente P., Pascual-Carrasco M., Mata Hernández C. et al. Follow-up with telemedicine in early discharge for COPD exacerbations: randomized clinical trial (TELEMEDCOPD-trial). *COPD.* 2021; 18 (1): 62–69. DOI: 10.1080/15412555.2020.1857717.
33. Shaw G., Whelan M.E., Armitage L.C. et al. Are COPD self-management mobile applications effective? A systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2020; 30 (1): 11. DOI: 10.1038/s41533-020-0167-1.
34. Bodini R., Grinovero M., Corsico A. et al. Digital Therapy in the treatment of asthma and COPD – epidemiology of development and use of an emerging health technology in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (63): PA735. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA735.
35. Deng N., Chen J., Liu Y. et al. Using mobile health technology to deliver a community-based closed-loop management system for chronic obstructive pulmonary disease patients in remote areas of China: development and prospective observational study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020; 8 (11): e15978. DOI: 10.2196/15978.
36. Deng N., Sheng L., Jiang W. et al. A home-based pulmonary rehabilitation mHealth system to enhance the exercise capacity of patients with COPD: development and evaluation. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2021; 21 (1): 325. DOI: 10.1186/s12911-021-01694-5.
37. Wang F., Liang Z., Zhou Y. et al. Rongchang Chen Medical quality control intervention for COPD patients in China: a cluster randomized, controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (Suppl. 64): 2422. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2422.
38. Wang Z., An J., Lin H. et al. Pathway-driven coordinated telehealth system for management of patients with Single or multiple chronic diseases in China: system development and retrospective study. *JMIR Med. Inform.* 2021; 9 (5): e27228. DOI: 10.2196/27228.
39. Wei S., Lu R., Zhang Z. et al. MRI-assessed diaphragmatic function can predict frequent acute exacerbation of COPD: a prospective observational study based on telehealth-based monitoring system. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 438. DOI: 10.1186/s12890-022-02254-x.
40. Integrity Healthcare Co., Ltd. The YaDoc telemonitoring platform. 2022 (in Japanese).
41. Shinoda M., Hataji O., Miura M. et al. A Telemedicine Approach for Monitoring COPD: a prospective feasibility and acceptability cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022; 17: 2931–2944. DOI: 10.2147/COPD.S375049.
42. Rassouli F., Baty F., Stolz D. et al. Longitudinal change of COPD assessment test (CAT) in a telehealthcare cohort is associated with exacerbation risk. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 3103–3109. DOI: 10.2147/copd.s141646.
43. North M., Bourne S., Green B. et al. A randomised controlled feasibility trial of E-health application supported care vs usual care after exacerbation of COPD: the RESCUE trial. *NPJ Digit. Med.* 2020; 3: 145. DOI: 10.1038/s41746-020-00347-7.
44. Willard-Grace R., Chirinos C., Wolf J. et al. Lay health coaching to increase appropriate inhaler use in COPD: a randomized controlled trial. *Ann. Fam. Med.* 2020; 18 (1): 5–14. DOI: 10.1370/afm.2461.
45. Almathami H.K.Y., Win K.T., Vlahu-Gjorgievska E. Barriers and facilitators that influence telemedicine-based, real-time, online consultation at patients' homes: systematic literature review. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22 (2): e16407. DOI: 10.2196/16407.
46. Soriano J.B., García-Río F., Vázquez-Espinosa E. et al. A multi-centre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir. Med.* 2018; 144: 74–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.008.
47. Gelman V.Ya. [Changing the role of the patient in the treatment process with the development of home telemedicine]. *Meditsina.* 2022; 10 (1): 41–49. DOI: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-41-49 (in Russian).
48. Fox L., Heiden E., Chauhan M.A.J. et al. Evaluation of telehealth support in an integrated respiratory clinic. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2022; 32, 51 (2022). DOI: 10.1038/s41533-022-00304-9.
49. Barbosa M. T., Sousa C. S., Morais-Almeida M. et al. Telemedicine in COPD: an overview by topics. *COPD.* 2020; 17 (5): 601–617. DOI: 10.1080/15412555.2020.1815182.
50. Xin H., Wei S., Zheng H. et al. Comparison of a supervised home-based tele-rehabilitation with center-based pulmonary rehabilitation: protocol for a randomized non-inferiority multicenter study in Ningxia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2024; 19: 1707–1719. DOI: 10.2147/COPD.S46794.
51. Endler M., Lavelanet A., Cleeve A. et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG.* 2019; 126 (9): 1094–102. DOI: 10.1111/1471-0528.15684.

52. Mir O., Ferrua M., Fourcade A. et al. Digital remote monitoring plus usual care versus usual care in patients treated with oral anticancer agents: the randomized phase 3 CAPRI trial. *Nat. Med.* 2022; 28: 1224–1231. DOI: 10.1038/s41591-022-01788-1.
53. Rispol M., Machalick W. Advances in telehealth and behavioral assessment and intervention in education: introduction to the special issue. *J. Behav. Educ.* 2020; 29: 189–194. DOI: 10.1007/s10864-020-09383-5.
54. Chapel B., Alexandre F., Heraud N. et al. Standardization of the assessment process within telerehabilitation in chronic diseases: a scoping meta-review. *BMC Health Serv. Res.* 2022; 22 (1): 984. DOI: 10.1186/s12913-022-08370-y.
55. McKay F.H., Slykerman S., Dunn M. The app behavior change scale: creation of a scale to assess the potential of apps to promote behavior change. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7 (1): e11130. DOI: 10.2196/11130.
56. Rhon D.I., Fritz J.M., Kems R.D. et al. TIDieR-telehealth: precision in reporting of telehealth interventions used in clinical trials – unique considerations for the Template for the Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist. *BMC Med. Res. Methodol.* 2022; 22: 161. DOI: 10.1186/s12874-022-01640-7.
57. Lutz J., Offidani E., Taraboanta L. et al. Appropriate controls for digital therapeutic clinical trials: a narrative review of control conditions in clinical trials of digital therapeutics (DTx) deploying psychosocial, cognitive, or behavioral content. *Front. Digit. Health.* 2022; 4: 823977. DOI: 10.3389/fgth.2022.823977.

Received: September 12, 2024

Accepted for publication: February 24, 2025

Информация об авторе / Authors Information

Мальхин Федор Тимофеевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8652) 71-48-35; e-mail: fmalychin@yandex.ru (SPIN-код: 6778-7371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>)

Fedor T. Malykhin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8652) 71-48-35; e-mail: fmalychin@yandex.ru (SPIN-code: 6778-7371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7642-1256>)

Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней

С.В.Смердин^{1,2}, М.В.Вершинина^{1,2}✉, М.А.Плеханова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Резюме

Благодаря успехам антибактериальной терапии немедикаментозные патогенетические методы лечения туберкулеза переместились на второй план. Однако в связи с увеличением случаев лекарственной устойчивости возбудителя требуются не только поиск новых резервных лекарственных препаратов для лечения заболевания, но и активное изучение и осознанное применение давно известных немедикаментозных методов. **Целью** работы явилось ознакомление врачей с основными направлениями немедикаментозного патогенетического лечения и создание мотивации для более детального изучения отдельных направлений и их реализации в клинической практике. **Заключение.** Применение большинства немедикаментозных методов лечения обосновано с точки зрения современного понимания патогенеза заболевания. Для более полного изучения их эффективности и последующего включения в клинические рекомендации необходимо разработать критерии доказательности.

Ключевые слова: туберкулез, немедикаментозная терапия, патогенетическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при подготовке статьи.

Благодарности. Публикация статьи осуществляется при финансовой поддержке компании «Формед».

© Смердин С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А. Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 423–432. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432

Non-drug therapy of tuberculosis: from Chekhov to the present day

Sergey V. Smerdin^{1,2}, Mariya V. Vershinina^{1,2}✉, Mariya A. Plekhanova^{1,2}

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, Zdravnitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

The success of antibacterial therapy has overshadowed non-drug pathogenetic methods of tuberculosis treatment. However, the growth of drug resistance requires not only the search for new reserve drugs for the treatment of the disease but also the active study and conscious use of long-known non-drug methods. **The aim** of the work was to familiarize doctors with the main directions of non-drug pathogenic treatment and to create motivation for a more detailed study of individual directions and their implementation in clinical practice. **Conclusion.** The use of most non-drug treatment methods is justified from the point of view of modern understanding of the pathogenesis of the disease. Evidence criteria have to be developed for a more complete study of their effectiveness and subsequent inclusion in clinical guidelines.

Key words: tuberculosis, non-drug therapy, pathogenetic therapy.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. The authors declare the lack of external funding for the publication of the article.

Acknowledgments. The article is published with the financial support of the company Formed.

© Smerdin S.V. et al., 2025

For citation: Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A. Non-drug therapy of tuberculosis: from Chekhov to the present day. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 423–432 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432

*«Из-за палочки не следует забывать организм,
в котором эти палочки разводятся»*

В.А. Манассеин

В отличие от этиотропной терапии, целью которой является устранение непосредственной причины заболевания, под патогенетической терапией следует понимать методы лечения, направленные на устранение или подавление механизмов болезни и усиление процессов саногенеза. Иначе говоря, при патогенетической терапии, способной оказать влияние на процессы, которые вызывает патогенный фактор (хотя и не борется с ним непосредственно), увеличиваются защитные возможности организма.

Поначалу успехи химиотерапии туберкулеза были столь значительны, что о патогенетической терапии практически забыли. В последние годы в связи с увеличением случаев лекарственной устойчивости возбудителя поиск резервных средств для повышения эффективности этиотропной терапии приобрел особую актуальность.

Отмечено, что важнейшим условием применения методов патогенетической терапии является то, что они не заменяют, но дополняют химиотерапию туберкулеза и рассматриваются исключительно в составе комплексной терапии заболевания [1].

К сожалению, несмотря на длительный опыт применения, доказательная база немедикаментозных методов лечения ограничивается либо эмпирическими наблюдениями, либо небольшими сравнительными исследованиями. Отсутствие доказательной базы не означает, что немедикаментозные методы должны быть отвергнуты в принципе. Трудно представить себе двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование, посвященное, например, влиянию полезных свойств морского, горного либо лесного воздуха на исходы лечения больных туберкулезом. Для изучения немедикаментозных методов следует разработать другие критерии доказательности, однако такая работа пока практически не проводится.

Большинство методов немедикаментозной терапии одновременно являются и методами реабилитации больных туберкулезом. Это неудивительно, учитывая современный подход к реабилитации как к процессу, который должен начинаться с момента установления диагноза. Специальность «врач физической и реабилитационной медицины» включена в номенклатуру врачебных должностей в 2020 г. Принципиальное отличие между физической, т. е. немедикаментозной патогенетической медициной, и реабилитацией заключается лишь в цели этих мероприятий: излечение от болезни является задачей физической медицины, а коррекция ограничений жизнедеятельности проводится в рамках реабилитационного процесса [2].

Следует отметить, что применение немедикаментозных методов лечения затруднено для определенной контингентной группы больных туберкулезом, в частности, лиц без определенного места жительства, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, а также находящихся в учреждениях федеральной служ-

бы исполнения наказаний. Тем не менее лечащий врач должен иметь представление о возможностях и ограничениях немедикаментозного лечения и дать любому пациенту максимально полные и развернутые рекомендации с учетом индивидуальной ситуации.

В рамках данной лекции последовательно рассматриваются современные возможности немедикаментозной патогенетической терапии туберкулеза, а также опыт предшественников, спасавших жизни больных только за счет организации гигиенического и диетического режима, поскольку до появления стрептомицина оставалось еще много десятилетий.

Обучение больных

Образовательные мероприятия в отношении больных туберкулезом являются необходимой и обязательной частью лечебного процесса. Для излечения от туберкулеза требуется длительная и достаточно агрессивная терапия, которая возможна только при адекватном отношении больного к своей болезни и сознательном участии в процессе лечения.

Обучение пациентов должно включать информирование о сущности заболевания, методах диагностики и лечения, возможных осложнениях, особенностях образа жизни и питания, правилах личной гигиены. Пациент должен согласиться с тем, что при его болезни требуется длительное лечение, он должен быть осведомлен о мероприятиях, которые будут проводиться в очаге инфекции, о возможностях социальной и трудовой реабилитации, экспертизе трудоспособности, т. е., по сути, — практически обо всем, что касается его здоровья. Для обучения пациентов издавна применяются методы санитарно-просветительской работы — лекции, наглядная агитация и т. д. (рис. 1).

В России имеется опыт организации школ для больных туберкулезом, которые, как правило, проводятся в условиях стационара во время интенсивной фазы лечения и включают 5–6 занятий по наиболее актуальным темам. Однако при индивидуальном обучении пациентов, которое осуществляется лечащим врачом при каждом контакте с больным, возможность учитывать личностные особенности и мотивацию пациента является несомненным преимуществом перед групповыми занятиями.

Хорошо известно, что чем дольше курс лечения, чем больше количество одновременно применяемых препаратов и чем более выражены их побочные эффекты, тем хуже пациенты выполняют рекомендации врача [3, 4]. В этом контексте туберкулез, без сомнения, является одним из лидеров формирования низкой приверженности лечению.

Для повышения приверженности лечению создаются препараты с улучшенными фармакокинетическими свойствами, а также комбинированные препараты, содержащие в 1 таблетке несколько антибактериальных

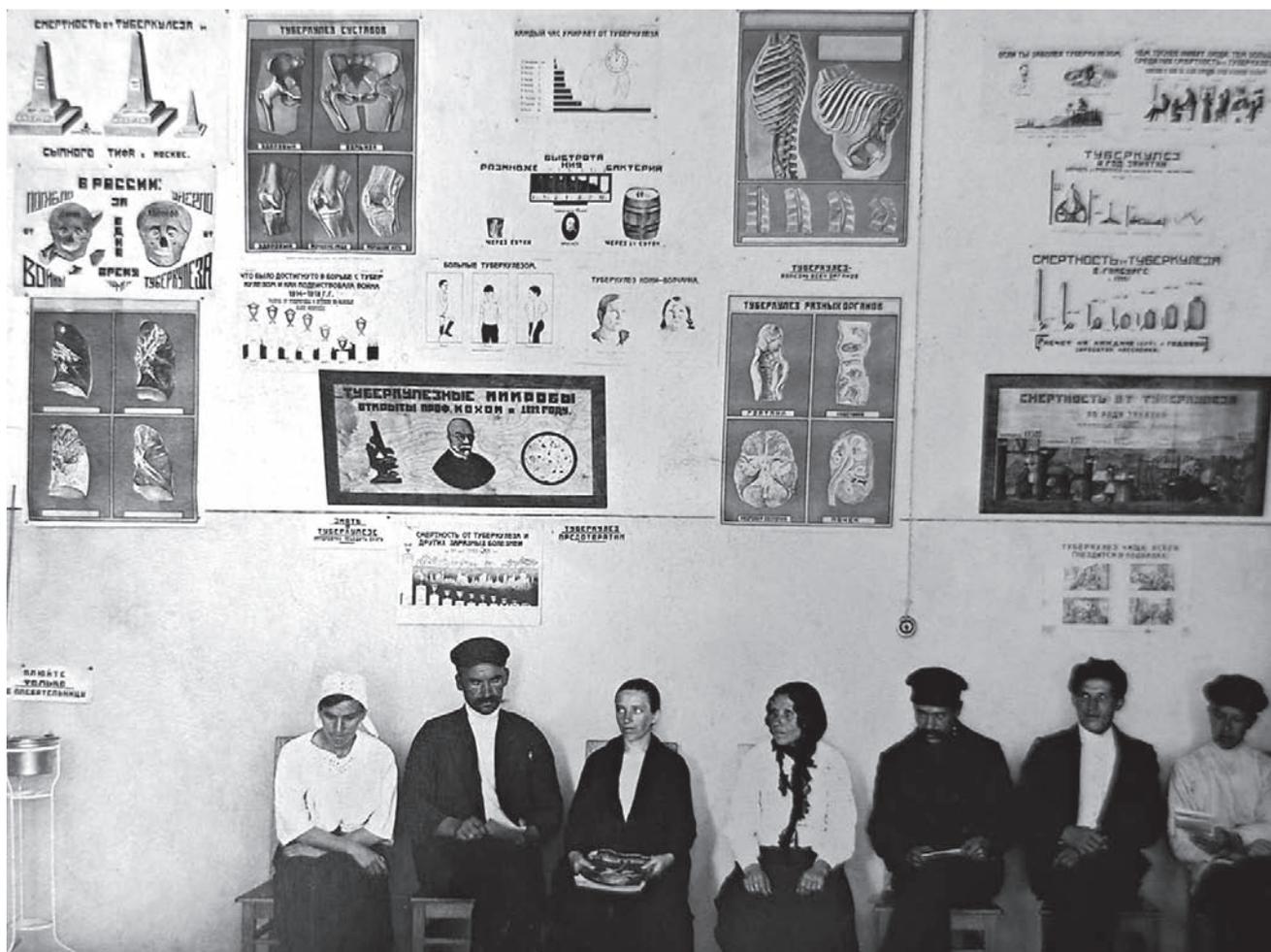


Рис. 1. Выставка, посвященная борьбе с туберкулезом. Комната ожидания Орехово-Зуевского туберкулезного диспансера (Орехово-Зуево, 1920-е годы). Из архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Figure 1. Exhibition dedicated to the fight against tuberculosis. Waiting room of the Orekhovo-Zuevo tuberculosis dispensary (Orekhovo-Zuevo, 1920s). From the archive of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary"

препаратов. В обязательном порядке назначаются препараты для предупреждения и лечения побочных эффектов антибактериальной терапии. Тем не менее основным методом повышения приверженности лечению остается обучение пациента, позволяющее выработать стойкую мотивацию к выполнению врачебных рекомендаций на весь период лечения.

Отказ от курения

В настоящее время не вызывает сомнений, что у курящих пациентов значительно увеличивается риск возникновения туберкулеза легких, ассоциируемый с более тяжелым течением заболевания [5]. Кроме того, курение табака может привести к формированию коморбидной патологии, при которой, в свою очередь, усложняется диагностический процесс, снижается эффективность лечения и формируется больше остаточных изменений даже в случае благоприятного исхода туберкулеза [6].

Проблемы болезней, вызванных курением, находятся на стыке интересов многих врачебных специальностей (терапии, пульмонологии, кардиологии,

сосудистой хирургии, онкологии и др.). Традиционно проблемами лечения зависимостей занимаются врач-наркологи. В то же время в статье 17 Федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» № 15-ФЗ от 23.02.13 сказано, что «...независимо от причины обращения в медицинскую организацию лечащий врач обязан дать рекомендации о прекращении потребления табака и предоставить необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана пациенту».

Основным методом отказа от курения является создание стойкой мотивации, при которой требуется прежде всего информированность и сознательное отношение со стороны пациента [7]. Трудно себе представить, что врач-фтизиатр, постоянно контактируя с пациентом в качестве лечащего врача, проигнорирует факт курения и не даст больному необходимую информацию о рисках, которые создает курение для здоровья пациента, в т. ч. о неблагоприятном влиянии курения на течение туберкулеза. Если же степень никотиновой зависимости настолько велика,

что требуется назначение медикаментозных методов отказа от курения, то в этом случае профессиональная помощь специалистов, владеющих этими методами, будет весьма актуальна.

Климатотерапия

В XIX веке, когда туберкулез уносил жизни примерно 25 % взрослого населения Европы, а этиотропная терапия еще не была открыта, наблюдения о благоприятном влиянии климата на течение заболевания приобрели особое значение. Первой официально признанной климатической лечебницей принято считать санаторий, основанный в 1854 г. немецким врачом Германом Бремером в Герберсдорфе, в горах прусской Силезии. Опыт Бремера был продолжен последовательно, а высокогорные санатории начали появляться по всему миру.

В России славой климатического курорта заслуженно пользовался Южный берег Крыма. Именно благодаря целебному климату, избавляющему от туберкулеза, Ялта превратилась из маленькой деревеньки в один из самых популярных курортов России. В начале 1860-х Крым впервые посетил император Александр II и Южный берег Крыма по совету лейб-медика Сергея Боткина стал местом климатического лечения императрицы Марии Александровны, болевшей туберкулезом.

От туберкулеза страдали не только царственные особы. А.П.Чехов, сам лечившийся в Ялте от туберкулеза, писал: «Если бы вы знали, как живут здесь чахоточные бедняки, которых сюда выбрасывает Россия, чтобы отделаться от них, если бы вы знали... Тяжелых больных не принимают здесь ни в гостиницы, ни на квартиры, можете себе представить, какие истории приходится наблюдать здесь. Мрут люди от истощения, от обстановки, от полного заброса, и это в благословенной Тавриде» [8].

Как видите, исторически климатотерапия воспринималась именно как метод лечения почти безнадежных больных с активным процессом, нередко с обильным бацилловыделением, кровохарканьем и другими осложнениями. Однако к середине XX века были систематизированы наблюдения за большими группами больных с разными формами туберкулеза, лечившихся в различных климатических зонах, и концепция климатотерапии была пересмотрена.

К середине XX века стало понятно, что влияние климатических факторов при декомпенсированных и субкомпенсированных процессах может привести не к излечению, а к прогрессированию туберкулеза. Наиболее вероятно, что ухудшение состояния пациента связано с чрезмерной активацией стресс-реализующих систем, которая приводит у тяжело больного пациента к снижению компенсаторных резервов организма [9]. Резкое угнетение резистентности может пролонгировать течение острого периода неспецифического воспаления, увеличивая деструкцию тканей, что приводит к затяжному течению заболевания, интоксикации организма продуктами тканевого распада, генерализации инфекции, искажению хода воспалительного процесса в целом.

Именно поэтому в настоящее время климатотерапия не применяется у пациентов с туберкулезом любой локализации в интенсивную фазу лечения при наличии бактериовыделения, подтвержденного бактериоскопическим, бактериологическим или молекулярно-генетическим методами.

По ведущим климатолечебным факторам — воздуху, солнечной радиации и морским купаниям — климатотерапия подразделяется на аэротерапию, гелиотерапию и талассотерапию. Разновидностью аэротерапии является спелеотерапия — лечение пребыванием больных в условиях микроклимата естественных пещер и соляных выработок (соляных копей, шахт и др.).

На территории некоторых противотуберкулезных диспансеров сохранились остатки не функционирующих ныне веранд и площадок, где пациенты зимой и летом часами принимали воздушные и солнечные ванны (рис. 2).

В современной системе здравоохранения климатотерапия практически не используется ни на стационарном, ни на амбулаторном этапах лечения туберкулеза, однако является обязательной частью санаторно-курортного лечения больных. Применение лечебного климата регулируется нормативными документами, определяющими перечень санаториев для больных туберкулезом различных форм, а также показания и противопоказания к санаторно-курортному лечению.

Лечебное питание

Термин «чахотка» использовался со времен Гипократа и Галена и подразумевал наличие у больных прогрессирующей потери массы тела, слабости, бледности и других признаков нарушения нутритивного статуса. Неудивительно, что питанию больных во все времена уделялось особое внимание. До сих пор среди больных популярны мифы о «целительных» свойствах отдельных продуктов питания, например, медвежьего или барсучьего жира.

Хотя общие принципы лечебного питания в целом много лет остаются неизменными, методические подходы к организации лечебного питания больных туберкулезом неоднократно уточнялись. Классификация лечебных диет (столов), созданная в начале XX века советским ученым М.И.Певзнером, не используется уже более 20 лет.

В соответствии с современной нормативной базой для больных туберкулезом разработаны 2 варианта стандартных диет: диета с повышенной калорийностью (высококалорийная диета) и диета с повышенным содержанием белка (высокобелковая диета) [10]. Варианты диет приведены в табл. 1, 2.

Важно помнить, что попытки повышенного обеспечения белком в фазе обострения туберкулезного процесса, особенно при нестабильном состоянии больного, могут усилить явления метаболической дезорганизации. Поэтому при тяжелом течении болезни с высокой температурой и сильной интоксикацией, когда отсутствует аппетит и развивается ин-



Рис. 2. Солнечная площадка туберкулезного санатория (Коломна, 1920-е годы). Из архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Figure 2. Sunny area of the tuberculosis sanatorium (Kolomna, 1920s). From the archive of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary"

токсикационная анорексия, необходимый суточный объем белка вводится постепенно в течение 2–4 дней в соответствии с клинической картиной и нормальной реакцией организма на увеличение квоты белка в пищевом рационе.

Варианты стандартных диет могут быть скорректированы с учетом индивидуальной ситуации: формы туберкулеза, стадии процесса, наличия осложнений,

наличия сопутствующей терапии, реакции на химиотерапию и т. д. Разумеется, лечебное питание пациента с туберкулезным поражением почек или кишечника будет существенно отличаться от стандартных диет, потребуется разработка специальных рационов. Необходимо учитывать также психологические и социальные характеристики больного, его материальное положение.

Таблица 1
Вариант диеты с повышенной калорийностью (высококалорийная диета)

Table 1
High-calorie diet option (high-calorie diet)

Высококалорийная диета	Белки, в т. ч. животные, г	Жиры, в т. ч. растительные, г	Углеводы, в т. ч. моно-, дисахариды, г	Энергетическая ценность, ккал
Химический состав и энергетическая ценность диеты	130–140 (60–70)	110–120 (40)	400–500 (50)	3 100–3 600
Натуральные продукты питания	91–98	77–84	280–350	2 170–2 450
Смеси белковые композитные сухие	39–42	33–36	120–150	930–1 150

Таблица 2
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)

Table 2
A diet variant with increased protein content (high protein diet)

Высокобелковая диета	Белки, в т. ч. животные, г	Жиры, в т. ч. растительные, г	Углеводы, в т. ч. моно-, дисахариды, г	Энергетическая ценность, ккал
Химический состав и энергетическая ценность диеты	110–120 (45–50)	80–90 (30)	250–350 (30–40)	2 080–2 690
Натуральные продукты питания	88–96	69–78	232–330	1 825–2 410
Смеси белковые композитные сухие	22–24	11–12	18–20	255–280

Рекомендации по питанию относятся не только к стационарному, но и амбулаторному этапу лечения туберкулеза, поэтому при выписке из противотуберкулезного диспансера желательно, чтобы пациент был обучен всем принципам и правилам лечебного питания и имел подробные инструкции в письменном виде.

Психологическая коррекция

Еще со времен Лаэннека в качестве возможной причины возникновения туберкулеза рассматривалось психоэмоциональное состояние человека. Считалось, что чахотка, поражающая людей высокого положения, обусловлена их особой нервной чувствительностью и потерей жизненной энергии вследствие эмоциональных потрясений и интеллектуального перенапряжения. Оставим без комментариев тот факт, что та же самая чахотка у обитателей рабочих кварталов объяснялась исключительно плохим питанием, теснотой и отсутствием гигиены.

Тем не менее в середине XX века к теории психосоматической предрасположенности к туберкулезу вернулись с новых позиций. Особое значение для формирования соматической и психологической дезадаптации в полном соответствии с теорией Ганса Селье стали придавать длительному воздействию психотравмирующих факторов. Учитывая распространенность пограничных психических расстройств в современных реалиях, существует высокая вероятность, что именно такой пациент окажется в поле зрения врача-фтизиатра. Установление диагноза влечет за собой огромный спектр психологических проблем и может привести к различным нозогенным реакциям, а их предотвращение и купирование во многом зависит от коммуникативных навыков лечащего врача, который контактирует с пациентом на этапе установления диагноза и начала лечения. Каждый врач, в т. ч. фтизиатр, во все времена должен был быть не только специалистом в своей области, но и хорошим психологом.

Одной из частых реакций пациента на установленный диагноз является анозогнозия, когда пациент полностью отрицает возможность болезни. Эта реакция не зависит ни от социального положения, ни от образования больного. А.П.Чехов, несмотря на медицинское образование и длительный анамнез кровохарканья, так писал книгоиздателю Суворину о своем состоянии: «...Сначала о кровохарканье... Впервые я заметил его у себя 3 года тому назад в Окружном суде: продолжалось оно дня 3–4 и произвело немалый переполох в моей душе и в моей квартире. Оно было обильно. Кровь текла из правого легкого. После этого я два в год замечал у себя кровь, то обильно текущую, т. е. густо красящую каждый плевок, то не угрожаю русской литературе “еще одной потерей”. ...Если бы то кровотечение, какое у меня случилось в Окружном суде, было симптомом начинающейся чахотки, то я давно уже был бы на том свете — вот моя логика» [11].

Помимо нозогенных реакций, связанных с установлением диагноза, пациентов беспокоят проявления соматогенных расстройств, т. е. психологических нарушений, обусловленных самим инфекционным процессом, прежде всего интоксикацией, а при тяжелых формах — хронической гипоксемией. Все эти проявления, как правило, зависят от тяжести и длительности заболевания и регрессируют в процессе выздоровления. Тем не менее в ряде случаев необходимо назначение симптоматической медикаментозной терапии, к подбору которой целесообразно привлечь соответствующего специалиста.

Еще одной серьезной проблемой, которая может привести к психическим нарушениям, является возможность развития специфических нежелательных реакций при приеме противотуберкулезных препаратов. Спектр нейротоксических эффектов некоторых препаратов включает в себя тяжелые аффективные расстройства, астенизацию, повышение риска суицида и т. д. Задачей лечащего врача является своевременная диагностика этих нарушений и при необходимости — изменение схемы медикаментозной терапии.

Физическая активность

Со времен первых санаториев одним из основных методов лечения больных туберкулезом считался режим длительного многомесячного покоя: от абсолютного, когда больному запрещалось вставать, читать и принимать посетителей, до более щадящих вариантов с обязательным сохранением абсолютного послеобеденного покоя не менее двух часов. Целесообразным считалось использование шезлонга, что позволяло сочетать покой и аэротерапию в любое время года.

Постепенно пришло понимание, что длительный чрезмерный покой приводит к физической и психологической инвалидизации пациента. Возникло понятие «трудовой тренировки», при диспансерах создавались столярные и переплетные мастерские, больные активно привлекались к посильному труду по уборке и озеленению территории (рис. 3).

В современных условиях у больных туберкулезом органов дыхания применяются 3 основных двигательных режима:

- *абсолютного покоя, или постельный режим* назначается больным в стационаре в период острого течения или тяжелого обострения туберкулеза. Больной круглосуточно находится в постели, активные движения исключаются. Продолжительность такого режима зависит от динамики туберкулезного процесса и общего состояния больного, нередко его можно ограничить 2–3 нед.;
- *относительного покоя, или щадящий режим* назначается больным при отсутствии лихорадки, слабости, выраженных симптомов интоксикации, сильного кашля с выделением большого количества мокроты и при выраженной тенденции к рассасыванию свежих инфильтративных и очаговых изменений в легких. Пребывание больного в постели в дневное время ограничивается 4–5 ч в палате или на веранде. Полезны кратковременные прогулки до 1 ч



Рис. 3. Пошивочная мастерская. Первый Советский туберкулезный институт (Москва, 1920-е годы). Из архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Figure 3. Sewing workshop. The First Soviet Tuberculosis Institute (Moscow, 1920s). From the archive of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”

1–2 раза в день. Показаны утренняя гимнастика и лечебная физкультура. Длительность щадящего режима должна составлять 1–1,5 мес.;

- *тренировочный режим* назначается после полной ликвидации острых явлений туберкулезного процесса и сопутствующих заболеваний, значительного улучшения состояния больных, устранения осложнений. В случаях, когда больной поступил в стационар с ограниченными малыми формами туберкулеза без выраженной сопутствующей патологии и осложнений, тренировочный режим может быть назначен на ранних этапах лечения. Дневное пребывание в постели составляет для больных молодого и среднего возраста не более 2–2,5 ч в день, для лиц пожилого и старческого возраста – 4–5 ч. Тренировочный режим и различные виды физической культуры, проводимые в лечебном учреждении, являются переходной ступенью к нормальной трудовой деятельности больного.

Лечебная физкультура

В штатном расписании противотуберкулезных учреждений нормативными документами предусмотрены должности врачей и инструкторов по лечебной физкультуре. Однако это не означает, что задача лечебного

врача заключается лишь в своевременном направлении пациентов к специалисту. Лечащий врач должен быть готов ответить не только на вопросы, касающиеся медикаментозного лечения, но и дать рекомендации по образу жизни, особенностям питания и, разумеется, рассказать пациенту о возможностях лечебной физкультуры, прежде всего, о различных видах дыхательных упражнений. В противном случае существует вероятность, что пациент начнет «тренировать легкие», надувая воздушные шарики, бесконтрольно выполнять упражнения различных «авторских» методик, что может привести к легочному кровотечению, спонтанному пневмотораксу и другим предсказуемым осложнениям.

Некоторые комплексы лечебной физкультуры являются общими для любых клинических форм туберкулеза, например, общеразвивающие упражнения, упражнения для расслабления мышц, поддержания гибкости и т. д. Однако многообразие клинических форм туберкулеза определяет индивидуальный подход к составлению комплекса упражнений (рис. 4).

Например, при туберкулезе легких основной задачей дыхательных упражнений является достижение большего вентиляционного эффекта с меньшей затратой энергии на работу дыхания. Для этого в комплекс лечебной физкультуры включаются



Рис. 4. Туберкулезный санаторий при Наро-Фоминской фабрике (Звенигородский уезд, 1920-е годы). Из архива Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Figure 4. Tuberculosis sanatorium at the Naro-Fominsk factory (Zvenigorod district, 1920s). From the archive of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”

упражнения для изменения дыхательного стереотипа, тренировки дыхательных мышц, а при наличии признаков бронхиальной обструкции – упражнения с сопротивлением на выдохе и звуковая гимнастика. Рядом авторов выделяются понятия инспираторного и экспираторного тренинга: инспираторный тренинг (вдох длиннее выдоха) предполагает тренировку инспираторных дыхательных мышц, прежде всего диафрагмы, а экспираторный тренинг (выдох длиннее вдоха) применяется при необходимости сохранения дыхательных путей при бронхообструктивном синдроме. Отдельно выделяются дренажные дыхательные упражнения (постуральный дренаж), направленные на выведение мокроты и упражнения для оптимизации кашля.

Важнейшим условием проведения лечебной физкультуры является оценка противопоказаний, мониторинг состояния пациента и прекращение упражнений при появлении «стоп-сигналов». Необходимо помнить, что при тяжелом поражении легких в острую фазу процесса дыхательные упражнения могут увеличивать инспираторную нагрузку и механически повреждать легочную ткань. Особенно это касается упражнений с форсирующим выдохом и положительным давлением в конце выдоха, например, надувание резиновых шариков, игрушек, выдох через трубочку в воду, использование дыхательных тренажеров (флаттеры, акапеллы и др.). Эти методы в принципе далеко не всегда показаны пациентам с туберкулезом, они применяются при наличии бронхообструктивного синдрома. В отсутствие обструкции бесконтрольное

применение подобных упражнений может привести к повышению внутрилегочного давления, легочной гипертензии, ателектазам и провоцирует развитие буллезной эмфиземы [12].

Физиотерапия

Говоря о физиотерапии, мы представляем себе тихие кабинеты, где за ширмами гудят и потрескивают сложные электрические приборы. Между тем климатотерапия и ее составляющие также относятся к физиотерапевтическим технологиям. Отличие заключается только в том, что климатолечебные факторы имеют природное происхождение, а в отделениях физиотерапии используются искусственные (преформированные) факторы.

Выбор методики и режима дозирования для конкретного пациента является задачей врача-физиотерапевта, успешно освоившего соответствующую программу профессиональной переподготовки. Разумеется, врач-физиотерапевт работает в тесном сотрудничестве с лечащим врачом, который обязательно должен иметь хотя бы общее представление о возможностях воздействия физических факторов на туберкулезный процесс.

Показаниями к применению физических факторов на фоне стандартизированной химиотерапии являются все клинические формы впервые выявленного активного туберкулеза органов дыхания, однако их применение наиболее целесообразно при распространенных формах после начала адекватной хими-

отерапии и уменьшения симптомов интоксикации, а также при замедленной регрессии специфического воспаления либо сохранении деструктивных изменений в легких.

Помимо общих противопоказаний для применения преформированных факторов, необходимо учитывать противопоказания, обусловленные туберкулезным процессом, — прогрессирование специфического воспаления, кровохарканье или легочное кровотечение и др. Кроме того, для каждого физического фактора имеются специфические ограничения к применению, данные о которых приведены в характеристике метода.

Во фтизиатрической практике наиболее востребованы физические факторы 3 групп:

- 1-я группа: факторы преимущественно противовоспалительного действия. Методы лечения, основанные на действии этих физических факторов, применяются в начальной стадии туберкулеза легких с преимущественно экссудативно-некротическим типом воспаления. Помимо противовоспалительного действия, физические факторы 1-й группы способствуют повышению концентрации антибактериальных препаратов в очаге воспаления и активации местных защитных тканевых реакций. В основном это воздействие электромагнитным излучением ультравысокочастотного (УВЧ-терапия) и крайне высокочастотного (миллиметрового) (КВЧ-терапия) диапазонов, а также электрофорез;
- 2-я группа: физические факторы, способствующие рассасыванию туберкулезного процесса, при использовании которых повышается способность тканей к регенерации и репарации, ускоряется рубцевание каверн и заживление свищей. Физические факторы 2-й группы применяются в течение 2–3 мес. от начала полноценной химиотерапии, т. е. в период смены экссудативно-некротического типа воспалительной тканевой реакции на пролиферативную. К физическим факторам 2-й группы относятся ультразвук, лазеро- и магнитотерапия;
- 3-я группа: физические факторы, способствующие минимизации остаточных туберкулезных изменений и рассасыванию спаек и рубцов, предотвращающие избыточное образование фиброзной ткани. Наиболее значимым представителем этой группы является воздействие электромагнитными полями сверхвысокой частоты (СВЧ-терапия) с использованием электромагнитных колебаний микроволнового диапазона — дециметрового (ДМВ-терапия) и сантиметрового (СМВ-терапия).

Ингаляционная терапия, упоминания о которой и сейчас можно встретить в отдельных руководствах, в настоящее время имеет скорее историческое значение. Следует помнить, что применение лекарственных форм, не предназначенных для ингаляционного введения, противоречит инструкции по применению лекарственного препарата. Назначение лекарства вопреки инструкции («офф-лейбл») может вызвать сложнейшие этические и юридические проблемы, даже если здоровье пациента не пострадает.

Заключение

С момента появления антибактериальных препаратов, в т. ч. противотуберкулезных, не прошло еще и 100 лет, а проблема приобретенной резистентности к ним уже стала реальной угрозой человечеству. Борьба с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза — реальность сегодняшнего дня, рутинная практика врачей-фтизиатров. В этих сложных условиях крайне неразумно было бы пренебрегать методами немедикаментозной терапии, при которых не требуются практически никакие вложения, кроме решения организационных вопросов и вовлеченности медицинского персонала. В перспективе необходима разработка системы доказательности именно для немедикаментозных методов лечения любых заболеваний, поскольку традиционные дизайны клинических исследований применимы только для лекарственных препаратов.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Дата обращения: 30.03.25].
2. Пономаренко Г.Н., ред. Физиотерапия. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
3. Вольская Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях. *Ремедиум*. 2013; (11): 6–15. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/patsientskiy-komplaens-obzor-tendenstiy-v-issledovaniyah/viewer>
4. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S. et al. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: an integrative literature review. *Indian J. Tuberc.* 2024; 71 (3): 353–357. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.10.004.
5. Pourali F., Khademloo M., Abedi S. et al. Relationship between smoking and tuberculosis recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (4): 475–482. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.04.010.
6. Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 51–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55.
7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Михайлова Ю.В., Передельская М.Ю. Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 327–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333.
8. Чехов А.П. Письмо Тараховскому А.Б., 26 ноября 1899 г. Ялта. В кн.: Чехов А.П. Письма. Т. 8, 1899. М.: Наука; 1980: 313–315.
9. Перельман М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404904.html>
10. Тутельян В.С., Каганов Б.С., Погожева А.В. и др. Диетическая терапия больных туберкулезом: Методические рекомендации. М.; 2006. Доступно на: <https://textarchive.ru/c-2089970-pall.html>
11. Чехов А.П. Письмо Суворину А.С., 14 октября 1888 г. Москва. В кн.: Чехов А.П. Письма. Т. 3, октябрь 1888 — декабрь 1889. М.: Наука, 1976: 28–30.
12. Мухарьямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы. *Пульмонология*. 2013; (6): 99–105. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-06-99-105.

Поступила: 30.03.25
Принята к печати: 30.05.25

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation [Tuberculosis in adults: Guidelines]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Accessed: March 30, 2025] (in Russian).
2. Ponomarenko G.N., ed. [Physical therapy]. 3rd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian).
3. Volskaya E.A. [Patient compliance. An overview of research trends]. *Remedium*. 2013; (11): 6–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patsientskiy-komplaens-obzor-tendentsiy-v-issledovaniyah/viewer> (in Russian).
4. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S. et al. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: an integrative literature review. *Indian J. Tuberc*. 2024; 71 (3): 353–357. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.10.004.
5. Pourali F., Khademloo M., Abedi S. et al. Relationship between smoking and tuberculosis recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Tuberc*. 2023; 70 (4): 475–482. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.04.010.
6. Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A., Grin E.N. [Tuberculosis and tobacco smoking: a risk of development and specific features in smoking patients]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 51–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55 (in Russian).
7. Sakharova G.M., Antonov N.S., Mikhailova Yu.V., Peredelskaya M.Yu. [Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive diseases during tobacco smoking withdrawal]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 327–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333 (in Russian).
8. Chekhov A.P. [Letter to Tarakhovsky A.B., November 26, 1899. Yalta]. In: Chekhov A.P. [Letters]. Vol. 8, 1899. Moscow: Nauka; 1980: 313–315 (in Russian).
9. Perelman M.I. [Phthysiology. Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970404904.html> (in Russian).
10. Tutelyan V.S., Kaganov B.S., Pogozheva A.V. et al. [Dietary therapy of tuberculosis patients: Guidelines]. M.; 2006. Available at: <https://textarchive.ru/c-2089970-pall.html> (in Russian).
11. Chekhov A.P. [Letter to Suvorin A.S., October 14, 1888, Moscow]. In: Chekhov A.P. [Letters]. Vol. 3, October 1888 – December 1889. Moscow: Nauka; 1976: 28–30 (in Russian).
12. Mukharlyamov F.Yu., Sycheva M.G., Rassulova M.A., Razumov A.N. [Pulmonary rehabilitation: novel programmes and perspectives]. *Pul'monologiya*. 2013; (6): 99–105. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-06-99-105 (in Russian).

Received: March 30, 2025

Accepted for publication: May 30, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Смердин Сергей Викторович — д. м. н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; заведующий кафедрой фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Sergey V. Smerdin, Doctor of Medicine, Professor, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Head of the Department of Phthysiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 7649-0300; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2602-214X>)

Вершинина Мария Вячеславовна — д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29;

e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Maria V. Verшинina, Doctor of Medicine, Phthysiolgist, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthysiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 9095-9307; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6172-9012>)

Плеханова Мария Александровна — д. м. н., заместитель главного врача по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; профессор кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-код: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Maria A. Plekhanova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Scientific Work, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthysiology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd@mosreg.ru (SPIN-code: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Участие авторов

Смердин С.В. — утверждение окончательного варианта статьи

Вершинина М.В. — написание текста статьи

Плеханова М.А. — научная и техническая редакция статьи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Smerdin S.V. — approval of the final version of the article

Verшинina M.V. — writing the text of the article

Plekhanova M.A. — scientific and technical editing of the article

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

МЕЗОДИЭНЦЕФАЛЬНАЯ МОДУЛЯЦИЯ (МДМ) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ



Аппарат для мезодиэнцефальной модуляции МДМ 2000/1 с принадлежностями имеет регистрационное удостоверение и разрешен к применению на территории РФ

МДМ-терапия уже показала **впечатляющие результаты среди самых тяжелых категорий больных туберкулезом**: с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, эмпиемой плевры и бронхоплевральными свищами, сопутствующими **сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией**

Применение МДМ-терапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких сокращает длительность пребывания больных в стационаре. В результате воздействия МДМ организм человека способен **самостоятельно справиться с вирусной нагрузкой**, а именно заболеваниями, приводящими к тяжелым осложнениям



Официальный дистрибьютор медицинского оборудования в России

125212, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 35

formed@formed.ru | +7 (495) 989-23-38 | www.formed.ru

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в практике пульмонолога: клиническое наблюдение

Е.С. Росликова¹, Е.А. Бородулина¹, Л.В. Поваляева^{1,2}, Н.В. Нуйкина², Е.В. Яковлева¹ ✉, С.Ю. Пушкин¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» Министерства здравоохранения Самарской области: 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, 125

Резюме

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), или туберкулезный бронхоаденит, в эпоху распространения вируса иммунодефицита человека все чаще диагностируется у пациентов зрелого возраста. Сложность ранней диагностики заключается в отсутствии специфических симптомов на начальных этапах заболевания. Зачастую верификация диагноза становится возможной лишь после развития осложнений. **Целью** исследования являлся разбор клинического случая диагностики ТВГЛУ в практике врача-пульмонолога. **Материалы и методы.** Представлены результаты общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, материалы истории болезни пациента с длительным предшествующим анамнезом проявления респираторной симптоматики. **Результаты.** По результатам проведенного диагностического минимума на начальном этапе обследования данных за туберкулез не выявлено, эффекта от проведенной антибактериальной терапии в течение 7 дней не отмечено. Сохранился интоксикационный синдром. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены свищи из паратрахеальных лимфатических узлов в пищевод и бронхи, из бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом бактериоскопии с окраской по Цилю–Нильсону выявлены микобактерии туберкулеза. **Заключение.** Несмотря на современные обширные диагностические возможности, такие как КТ, фибробронхоскопия (ФБС), фиброгастроэнодоскопия, диагностика туберкулеза все еще представляет большую сложность ввиду наличия многочисленных «масок», длительного невыраженного развития симптомов и клинических проявлений только при развитии свища. Основным методом диагностики туберкулеза трахеи и бронхов признана ФБС, при которой не только визуализируется поражение слизистой, но и возможно получить материал для микробиологического и гистологического исследования.

Ключевые слова: туберкулез, вирус иммунодефицита человека, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фибробронхоскопия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Форма добровольного информированного согласия одобрена комитетом по биоэтике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 211 от 07.10.20).

© Росликова Е.С. и соавт., 2025

Для цитирования: Росликова Е.С., Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Нуйкина Н.В., Яковлева Е.В., Пушкин С.Ю. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в практике пульмонолога: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 434–441. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-434-441

Intrathoracic lymph node tuberculosis in pulmonological practice: clinical case

Elizaveta S. Roslikova¹, Elena A. Borodulina¹, Ljudmila V. Povalyaeva^{1,2}, Natal'ya V. Nuykina², Elena V. Yakovleva¹ ✉, Sergey Yu. Pushkin¹

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

² State Budgetary Healthcare Institution “Samara City Hospital No.4”, Ministry of Health of Samara region: ul. Michurina 125, Samara, 443056, Russia

Abstract

Intrathoracic lymph node tuberculosis (ITLNTB), or tuberculous bronchoadenitis, is increasingly diagnosed in middle aged patients in the era of spreading human immunodeficiency virus (HIV) infection. The difficulty of early diagnosis lies in the absence of specific symptoms at the initial stages of the disease. Often, the diagnosis can be verified only after complications develop. **The aim** of the study was to analyze a clinical case of diagnosing ITLNTB in the practice of a pulmonologist. **Methods.** The article presents the results of general clinical, laboratory, and instrumental research methods, and other materials of a patient with a long previous history of respiratory symptoms. **Results.** According to the results of the diagnostic minimum at the initial examination, no data for tuberculosis were found, and the antibacterial therapy for 7 days had no effect. Intoxication syndrome persisted. Computed tomography (CT) of the chest organs detected fistulas from the paratracheal lymph nodes to the esophagus and bronchi. Mycobacterium tuberculosis was detected in the bronchoalveolar lavage fluid using the Ziehl – Neelson staining method. **Conclusion.** Despite the modern extensive diagnostic capabilities, such as CT, fibrobronchoscopy (FBS), and fibrogastrroduodenoscopy, the diagnosis of tuberculosis is still highly challenging due to the numerous “masks”, long-term latent development of symptoms, and clinical

manifestations only with the development of a fistula. FBS is recognized as the primary method for diagnosing tuberculosis of the trachea and bronchi. It not only visualizes the mucosal lesion, but also allows obtaining material for microbiological and histological examination.

Key words: tuberculosis, human immunodeficiency virus, tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes, fibrobronchoscopy.

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

Funding. There was no sponsorship.

Ethical review. The form of voluntary informed consent was approved by the Bioethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (protocol No.211 dated 10.07.20).

© Roslikova E.S. et al., 2025

For citation: Roslikova E.S., Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Nuikina N.V., Yakovleva E.V., Pushkin S.Yu. Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in pulmonological practice: clinical case. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 434–441 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-434-441

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), или туберкулезный бронхоаденит — клиническая форма туберкулеза, при которой наблюдается специфическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) корня легкого и / или средостения при первичном гематогенном или лимфогенном проникновении микобактерий туберкулеза (МБТ) в ЛУ средостения и корня легких. В детском и подростковом возрасте это форма туберкулеза развивается наиболее часто, но не исключено поражение населения и других возрастных групп.

ТВГЛУ может быть итогом эндогенной реакции ранее имевшейся туберкулезной инфекции в группе внутригрудных ЛУ (ВГЛУ). В настоящее время одной из основных групп риска, подверженных ТВГЛУ, являются лица с приобретенным иммунодефицитом [1–3].

У 30–40 % пациентов из-за неспецифических проявлений заболевания, постепенного начала, малосимптомного течения и отсутствия специфических изменений по данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) диагноз устанавливается поздно, уже при выраженном развитии осложнений [4, 5].

Целью исследования являлся разбор клинического случая диагностики ТВГЛУ в практике врача-пульмонолога.

Материалы и методы

По данным клинического наблюдения представлены результаты общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, материалы истории болезни пациента с длительным предшествующим анамнезом проявления респираторной симптоматики.

Клиническое наблюдение

Мужчина 45 лет поступил в приемное отделение больницы по скорой медицинской помощи с жалобами на повышение температуры до 40 °С, кашель с вязкой трудноотходящей зеленой мокротой, выраженную общую слабость на осиплость голоса в течение 1 мес., одышку при обычной физической нагрузке.

У пациента образование среднее, индивидуальный предприниматель (директор торговой точки); условия труда — без профессиональных вредностей. Проживает в городской местности, в обустроенной квартире с женой и 2 несовершеннолетними детьми. Алкогольная зависимость

отсутствует, судимости не имеет, наркотические вещества не употребляет, курит по 1 пачке сигарет в день на протяжении 20 лет (индекс курения — 20 пачко-лет). Инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), путь заражения — половой; с 2023 г. получает антиретровирусную терапию (АРВТ). Наблюдается в СПИД-центре с диагнозом ВИЧ-инфекция, 4В-стадия вторичных заболеваний, хронический вирусный гепатит С, орофарингеальный кандидоз.

Анамнез заболевания. В течение полугода пациент неоднократно обращался к участковому терапевту по поводу катаральных явлений, получал лечение по схеме острой респираторной вирусной инфекции — без эффекта. По данным обзорной РГ ОГК, выполненной двукратно, — без патологии. В отсутствие эффекта от проводимого амбулаторно лечения, при сохранении температуры и слабости госпитализирован в дежурный терапевтический стационар с диагнозом внебольничная односторонняя пневмония средней тяжести; дыхательная недостаточность (ДН) 0-й степени (определена на основании наличия периодически единичных хрипов).

После курса антибактериальной терапии выписан с улучшением под наблюдение участкового терапевта в поликлинику по месту жительства.

Через несколько дней после выписки из стационара снова поднялась температура до 40 °С, лечился левофлоксацином на дому — без видимого эффекта, бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в пульмонологическое отделение, где выполнена РГ ОГК в прямой и боковой проекциях (рис. 1А, В). По данным РГ ОГК описано следующее: корни расширены, уплотнены, прикорневая перибронхиальная инфильтрация, лимфаденопатия средостения. Двусторонняя полисегментарная пневмония, лимфаденопатия средостения.

Объективный осмотр. При поступлении состояние тяжелое. Сознание заторможенное. Телосложение нормостеническое. Костно-суставная система — без видимых патологий. Кожные покровы бледные, чистые, без патологических высыпаний и повреждений, видимые слизистые — бледно-розовые. Температура тела — 38 °С. Менингеальные симптомы отрицательные. Зев гиперемирован, миндалины не увеличены, налетов нет. Язык обложен белым творожистым налетом. Грудная клетка участвует в акте дыхания симметрично. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах с двух сторон, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижнебоковых отделах с двух сторон. Бронхофония и голосовое дрожание не изменены. Перкуторно — коробочный тон. От пациента исходит резкий запах сигарет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту, сатурация кислородом — 89 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 105 в минуту, артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения

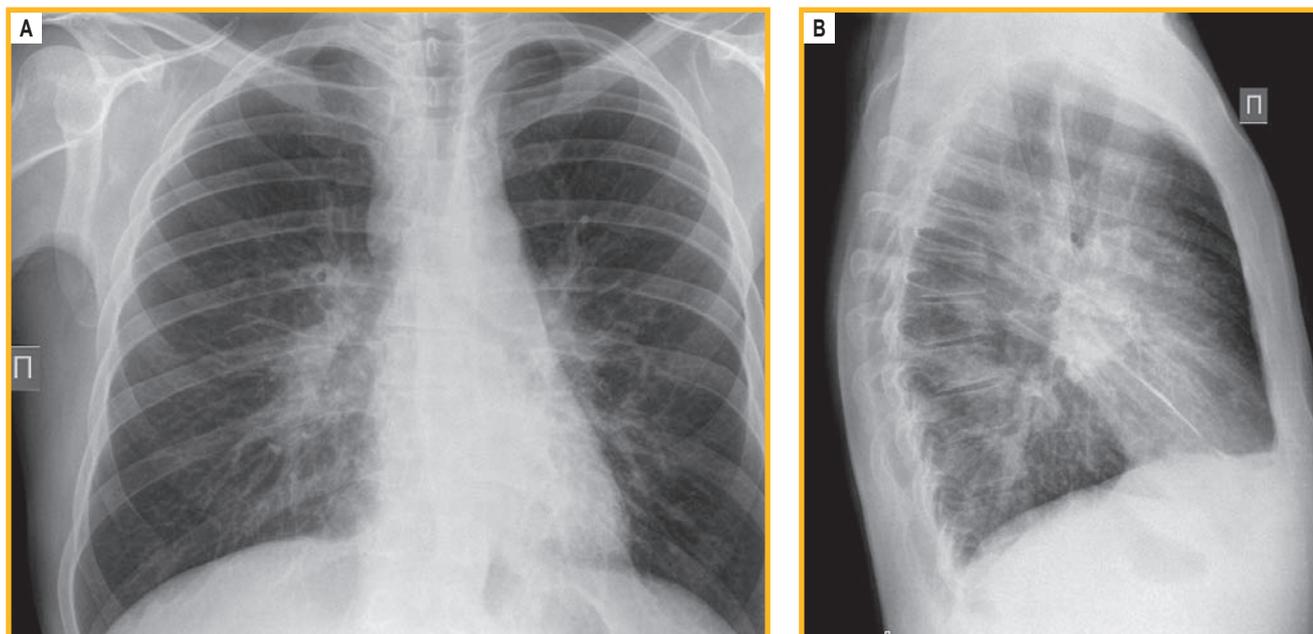


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой (А) и боковой (В) проекциях
Figure 1. Chest X-ray in frontal (A) and lateral (B) projections

брюшины – отрицательные. Печень при пальпации выступает из-под края реберной дуги на 3 см, поверхность гладкая. Область проекции почек визуально не изменена, симптом покалывания отрицательный. Мочеиспускание произвольное, безболезненное, диурез достаточный. Стул без патологических включений, 1 раз в день, обычного цвета. Отеков нет.

Обследование на туберкулез. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест) от 20.02.24 – отрицательная, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в исследовании мокроты методом окраски по Цилю–Нильсону не обнаружены, из анамнеза данных за туберкулез не выявлено.

Предварительный диагноз: внебольничная двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжелое течение, дыхательная недостаточность 2-й степени, ВИЧ 4В стадии вторичных заболеваний, с 2023 г. получает АРВТ. Хронический вирусный гепатит С. Орофарингеальный кандидоз.



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки после 7-дневного курса антибактериальной терапии
Figure 2. Computed tomography of the chest organs after a 7-day course of antibacterial therapy

При стандартной антибактериальной терапии в течение 1 нед. в соответствии с действующими клиническими рекомендациями ожидаемая положительная динамика не наступила – фебрильная лихорадка сменилась субфебрильной, симптомы интоксикации, сохранился кашель с вязкой зеленой мокротой (см. таблицу).

По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК с внутривенным контрастированием обнаружен катаральный лимфаденит средостения, бронхопульмональных ЛУ (рис. 2), ЛУ брюшной полости (рис. 3) с формированием свищей в пищеводе и главных бронхах (рис. 4А, В). Медиастинит. Пневмомедиастинум. Левосторонняя полисегментарная вторичная бронхопневмония (вероятность COVID-19 низкая). КТ-картина остаточных изменений двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии (рис. 2).

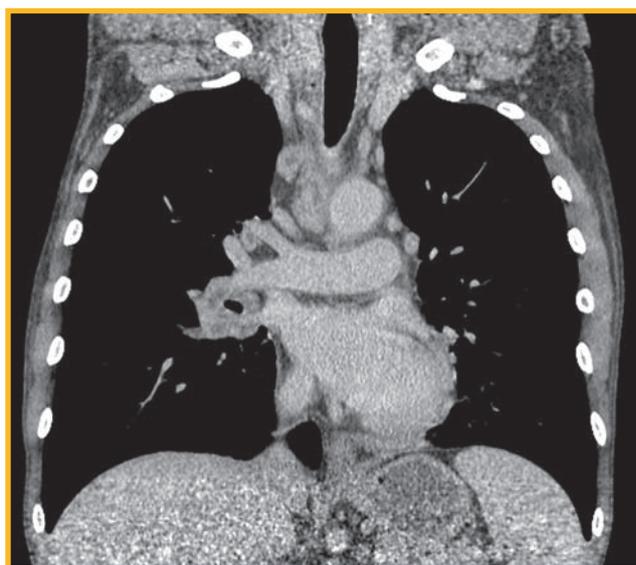


Рис. 3. Лимфатические узлы брюшной полости
Figure 3. Lymph nodes of the abdominal cavity

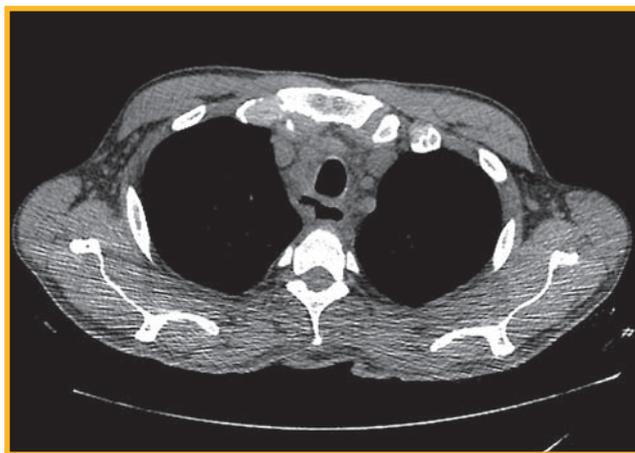
Таблица
Анализы при поступлении и через 1 неделю антибактериальной терапии
Table
Laboratory tests on admission and after 1 week of antibacterial therapy

Наименование	Результат в 1-е сутки	Результат на 6–7-е сутки	Референсные значения
Общий (клинический) анализ крови:			
• нейтрофилы палочкоядерные, %	7	6,7	1–6
• гранулоциты, %	90	73,1	50–70
• лимфоциты, 10 ⁹ / л	0,6	1,7	0,8–4
• моноциты, 10 ⁹ / л	0,50	0,70	–
• моноциты, %	3	7,7	3–11
• лимфоциты, %	6	19,2	18 - 40
• нейтрофилы сегментоядерные, %	84	90	47–67
• СОЭ по Панченкову, мм / ч	62,0	48,0	1–10
• ширина распределения тромбоцитов, фл	1,52	1,59	–
• средний объем тромбоцитов, фл	8,10	8,60	6,5–12
• тромбоцитокрит, %	0,302	0,385	0,108–0,282
• коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему, %	15,30	16,10	11–16
• средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г / л	346,0	334,0	330–370
• среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	32,20	31,40	27–34
• средний объем эритроцитов, фл	93,20	94,10	80–100
• гематокрит, %	28,30	29,90	40–54
• моноциты, 10 ⁹ / л	0,50	0,70	0,12–1,2
• лимфоциты, 10 ⁹ / л	0,60	1,70	1–4,8
• гранулоциты, 10 ⁹ / л	10,10	6,70	0,7–5,1
• моноциты, %	4,60	7,70	3–12
• гранулоциты, %	90,40	73,10	48–82
• тромбоциты, 10 ⁹ / л	373,0	448,0	100–300
• лимфоциты, %	5,0	19,2	19–37
• эритроциты, 10 ¹² / л	3,04	3,18	3,8–5
• гемоглобин, г / л	98,0	100,0	120–160
• лейкоциты, 10 ⁹ / л	11,20	9,10	4–9
Биохимические показатели:			
• глюкоза, ммоль / л	2,36	4,89	4–6
• креатинкиназа, ед. / л	24,30	17,40	24–195
• лактатдегидрогеназа, ед. / л	544	243	13–235
• аспаратаминотрансфераза, ед. / л	33,80	64,90	0–50
• аланинаминотрансфераза, ед. / л	17,30	43,70	0–50
• С-реактивный белок, мг / л	203,98	167,72	0–5
• общий белок, г / л	64,60	70,50	65–85
• билирубин общий, ммоль / л	7,20	13,70	8,3–20,5
• креатинин, ммоль / л	75,70	89,50	59–125
• мочевины, ммоль / л	3,90	3,80	2,5–8,3
• фибриноген по Клауссу, г / л	4,6	4,8	2–4
Общий (клинический) анализ мочи:			
• цвет	Желтый	Желтый	
• pH	6,5 pH	6,8pH	5,5
• относительная плотность	1,015SG	1,022SG	–
• белок, г / л	0,100	0,110	–

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.



Рис. 4. Свищ в пищеводе
Figure 4. Fistula in the esophagus



Эмфизема легких. Рекомендована консультация торакального хирурга.

Дополнительно по рекомендации торакального хирурга выполнены фиброгастроуденоскопия (ФГДС), фиброbronхоскопия (ФБС), РГ желудка с контрастированием.

По данным РГ желудка с контрастированием бариевой взвесью: при обследовании пищевода и желудка полипозиционно (прямая (стоя), лежа на животе, поза Тренделенбурга) со стороны ОГК патологических изменений не выявлено. Пищевод свободно проходим, контуры ровные, четкие. Складки слизистой пищевода утолщены. Кардиальный сфинктер смыкается полностью. Обратного выброса контраста и слизи желудка в пищеводе не выявлено. Желудок расположен низко, контуры отдела привратника находятся ниже межреберной линии крыльев подвздошных костей. Слизистая желудка – складки утолщены, отечны, слизь при обследовании. При натуживании и в положении Тренделенбурга вытекания контраста в пищевод незначительны, грыжевого выпячивания нет.

Заключение: хронический гастрит. Гастроптоз 2-й степени.

ФБС: диффузный эндобронхит 2-й степени активности по Лемуану.

Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости – обнаружены КУМ.

ФГДС: множественные эзофагомедиастинальные свищи верхней и средней трети пищевода. Кандидоз пищевода 2-й степени. Поверхностный гастродуоденит.

Заключительный диагноз: свишевая форма ТВГЛУ. ВИЧ-инфекция 4Б стадии, получает АРВТ. Хронический вирусный гепатит С.

Пациент переведен для дальнейшего лечения в противотуберкулезный диспансер.

Обсуждение

В последнее время отмечается тенденция к уменьшению заболеваемости туберкулезом среди пациентов разных возрастных групп. Однако распространенность туберкулеза остается все еще высокой, при этом требуется сохранение настороженности со стороны врачей любых специальностей, в особенности врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов.

ТВГЛУ относится к туберкулезу органов дыхания, характерен для детского возраста, достигая 90 %. Для

взрослых такая форма туберкулеза малохарактерна, но в период распространения ВИЧ стала диагностироваться и у взрослых, чаще при III, IV стадиях.

Туберкулезный лимфаденит у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется множественным лимфаденитом с обширным поражением паренхимы легких, ВГЛУ и органов.

По данным *I.Song et al.* (2012) установлено, что у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными туберкулезный лимфаденит имеет более мультифокальное поражение ЛУ (среднее количество вовлеченных узловых станций составляет 8,4 vs 3,6; $p < 0,001$), меньшие размеры ЛУ (средний диаметр по длинной оси – 17 мм vs 21 мм; $p = 0,004$) и чаще ассоциируется с поражением паренхимы легких и поражением ВГЛУ и органов ($p < 0,05$). Туберкулезный лимфаденит являлся единственным проявлением туберкулезной инфекции у 22 (45 %) из 49 ВИЧ-отрицательных и у 2 (12 %) из 17 ВИЧ-положительных больных ($p = 0,018$) [6].

В структуре новых случаев внелегочного туберкулеза ВИЧ-позитивные пациенты составляют 6,7 % и наиболее часто встречаются среди пациентов с ТВГЛУ (17,0–20,0 %) [2, 7]. Внелегочный туберкулез обладает меньшей контагиозностью, чем туберкулез легких, часто диагностируется уже на стадии осложнений и необратимых изменений, что обуславливает высокую долю случаев инвалидизации [8, 9]. Заболевание более подвержены лица мужского пола в возрасте 31 года – 50 лет и женщины в возрасте старше 60 лет. Большинство случаев внелегочного туберкулеза (88,64 %) диагностируются при обращении пациентов в лечебные учреждения с жалобами неспецифического характера. МБТ чаще всего обнаруживаются при исследовании респираторных образцов материала (в мокроте – 86 %; 95%-ный доверительный интервал – 75,4–94,0). Усиление хронического воспаления, вызванного *Mycobacterium tuberculosis* и коинфекцией ВИЧ, может способствовать развитию Arg-1-экспрессирующих иммунных клеток миелоидного происхождения (*Myeloid-derived suppressor cells* – MDSC) в очаге инфекции, тем самым ускоряя прогрессирование заболевания туберкулезом [8]. Клиническая картина

неспецифична, часто скрывается под маской других заболеваний, особенно у курильщиков. У части больных диагноз устанавливается поздно, при развитии различных осложнений. По данным РГ ОГК выявлены процессы, специфичные для больных ВИЧ-инфекцией, такие как интерстициальная пневмоцистная пневмония, что вызывает определенные дифференциально-диагностические трудности [10, 11]. Скрининг клинических проявлений туберкулеза, согласно действующим клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых», рекомендуется проводить при каждом обращении пациента с ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью [12].

По данным РГ легких при изолированном туберкулезе бронхов, не осложненном бронхостенозом и бронхогенным обсеменением, изменения не выявляются. Основным методом диагностики туберкулеза трахеи и бронхов признана ФБС, которая позволяет визуализировать поражение слизистой [5, 11, 12].

По результатам приведенного клинического наблюдения продемонстрирован выявленный по обращаемости редко встречающийся у взрослых ТВГЛУ с осложнением у мужчины с длительным анамнезом, отсутствием эффекта от антибактериальной терапии, наличием ВИЧ-инфекции, длительным стажем курения. В литературе описаны клинические примеры поражения бронхов и пищевода при ТВГЛУ. Так, в статье *Р.В. Мальцева и соавт.* приведен случай эндоскопического лечения трахеопищеводного свища при ТВГЛУ [13].

Отмечено также, что начало АРВТ совпадает с периодом появления жалоб у пациента. Есть предположение, что у пациента мог быть синдром восстановления иммунной системы [14].

Особенностью представленного клинического наблюдения является верификация у пациента свищевой формы ТВГЛУ в качестве осложнения. Основными причинами формирования эзофагомедиастинальных свищей, описанных в данном клиническом случае, являются именно ТВГЛУ [15], а также дивертикулы пищевода [16] и (в единичном наблюдении [17]) – туберкулез пищевода.

ВГЛУ являются не только основным местом развития адаптивного иммунитета, но и также первичными очагами ВИЧ-инфекции, их хроническое инфицирование ВИЧ приводит к значительной гибели CD4⁺ Т-клеток, нарушению регуляции и истощению Т-клеток [18, 19].

Истощение периферических CD4⁺ Т-клеток коррелирует с увеличением присутствия *M. tuberculosis*, увеличением продукции интерлейкина-10 и другими фенотипическими изменениями в гранулемах, которые при ВИЧ-инфекции прогрессивно изменяются. Снижение количества периферических CD4⁺ Т-клеток, связанное с прогрессированием ВИЧ, коррелирует с повышенной восприимчивостью к туберкулезу [20].

Заключение

Следует отметить, что настороженность врачей разных специальностей в отношении туберкулеза у пациентов

с иммунодефицитом недостаточна. Несмотря на современные обширные диагностические возможности, такие как КТ, ФБС, ФГДС, диагностика туберкулеза все еще представляет большую сложность ввиду наличия множества «масок», длительного невыраженного развития симптомов, явного клинического проявления, чаще уже при развитии осложнений.

Основным методом диагностики туберкулеза трахеи и бронхов признана ФБС, которая позволяет не только визуализировать поражение слизистой, но и получить материал для микробиологического и гистологического исследований. Проведение этих исследований позволяет подтвердить диагноз туберкулез в более короткие сроки с целью предупредить развитие бронхогенных отсевов, стенозов бронхов и вторичных заболеваний, связанных с нарушением проходимости бронха. Также для раннего выявления туберкулезного поражения трахеобронхиального дерева в общей лечебной сети необходимо многократное исследование мокроты на МБТ.

Литература

1. Ben A.H., Koubaa M., Marrakchi C. et al. Extrapulmonary Tuberculosis: update on the epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Int. J. Trop. Dis.* 2018; 1 (1): 006. DOI: 10.23937/ijt-2017/1710006.
2. Юденко М.А., Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю. Внелегочный туберкулез: особенности диагностики. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023; 20 (1): 48–55. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-1-06.
3. Pang Y., An J., Shu W. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25 (3): 457–464. DOI: 10.3201/eid2503.180572.
4. Bennani K., Khattabi A., Akrim M. et al. Evaluation of the yield of histopathology in the diagnosis of lymph node tuberculosis in Morocco, 2017: cross-sectional study *JMIR Public. Health Surveill.* 2019; 5 (4): e14252. DOI: 10.2196/14252.
5. Кольникова О.В., Гудова С.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; (5): 154. DOI: 10.17513/spno.30224.
6. Song I., Jeong Y.J., Lee K.S. et al. Tuberculous lymphadenitis of the thorax: comparisons of imaging findings between patients with and those without HIV infection. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (6): 1234–1240. DOI: 10.2214/AJR.12.8522.
7. Солонко Л.И., Гуревич Г.Л., Скригина Е.М., Дюсмиевеева М.И. Внелегочный туберкулез: клинко-эпидемиологическая характеристика и диагностика. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96 (6): 22–28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28.
8. Ashenafi S., Muvva J.R., Mily A. et al. Immunosuppressive features of the microenvironment in lymph nodes granulomas from tuberculosis and HIV-Co-infected patients. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (4): 653–670. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.12.013.
9. Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В. и др. Случай деструкции правого главного бронха туберкулезной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции. *Трудный пациент.* 2017; 15 (10-11): 37–39. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-destruktivno-pravogo-glavnogo-bronha-tuberkuleznoy-etologii-na-fone-vich-infektsii> [Дата обращения: 15.07.24].
10. Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Яковлева Е.В. Туберкулез легких в пульмонологической практике. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (3): 78–84. DOI: 10.18699/SSMJ20210311.
11. Heffernan C., Egedahl M.L., Barrie J. et al. The prevalence, risk factors, and public health consequences of peripheral lymph node-associated clinical and subclinical pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2023; 129: 165–174. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.026.

12. Российское общество фтизиатров. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2024. Доступно на: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6oxq65de3ud5unrvzfaph7hg7wi.pdf>
 13. Мальцев Р.В., Матросов М.В., Решетников М.Н. и др. Эндоскопическое лечение трахеоэзофагеального свища при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (5): 60–65. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410891>
 14. Синецын М. В., Белюцкий Е. М., Соколова И. А. и др. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; (11): 19–25. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25.
 15. Zhou M.D., Han D.G., Liu W. Esophagomediastinal fistula secondary to tuberculous mediastinal lymphadenopathy. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2023; 47 (10): 102243. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102243.
 16. Rizzo G., Fancellu A., Porcu A. Endoscopic treatment of an esophagomediastinal fistula arising from a perforated ulcer in Zenker's diverticulum. *Updates Surg.* 2021; 73 (6): 2385–2388. DOI: 10.1007/s13304-021-01110-7.
 17. Nie D., Li J., Liu W. et al. Esophagomediastinal fistula due to secondary esophageal tuberculosis: report of two cases. *J. Int. Med. Res.* 2021; 49 (7): 3000605211023696. DOI: 10.1177/03000605211023696.
 18. Diedrich C.R., O'Hern J., Gutierrez M.G. et al. Relationship between HIV coinfection, interleukin 10 production, and mycobacterium tuberculosis in human lymph node granulomas. *J. Infect. Dis.* 2016; 214 (9): 1309–1318. DOI: 10.1093/infdis/jiw313.
 19. Kathamuthu G.R., Sridhar R., Baskaran D., Babu, S. Dominant expansion of CD4+, CD8+ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis. *PLoS One.* 2022; 17 (5): e0269109. DOI: 10.1371/journal.pone.0269109.
 20. Соколова И.А., Решетников М.Н., Синецын М.В. и др. Компьютерная томография (КТ) в диагностике осложненных форм туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) при ВИЧ-инфекции. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016; 6 (2, Прил.): 32–33. Доступно на: <http://www.rejr.ru/archiv.html>
- Поступила: 03.04.24**
Принята к печати: 30.07.24

References

1. Ben A.H., Koubaa M., Marrakchi C. et al. Extrapulmonary Tuberculosis: update on the epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Int. J. Trop. Dis.* 2018; 1 (1): 006. DOI: 10.23937/ijt-2017/1710006.
2. Yudenko M.A., Buinevich I.V., Ruzanov D.Yu. [Extrapulmonary tuberculosis: diagnostic features]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2023; 20 (1): 48–55. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-1-06 (in Russian).
3. Pang Y., An J., Shu W. et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25 (3): 457–464. DOI: 10.3201/eid2503.180572.
4. Bennani K., Khattabi A., Akrim M. et al. Evaluation of the yield of histopathology in the diagnosis of lymph node tuberculosis in Morocco, 2017: cross-sectional study *JMIR Public. Health Surveill.* 2019; 5 (4): e14252. DOI: 10.2196/14252.
5. Kolnikova O.V., Gudova S.V. [Features of identifying bronchial tuberculosis as a complication of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in an elderly patient]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; (5): 154. DOI: 10.17513/spno.30224 (in Russian).
6. Song I., Jeong Y.J., Lee K.S. et al. Tuberculous lymphadenitis of the thorax: comparisons of imaging findings between patients with and those without HIV infection. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012; 199 (6): 1234–1240. DOI: 10.2214/AJR.12.8522.
7. Solonko L.I., Gurevich G.L., Skryagina E.M., Dyusmikeeva M.I. [Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiological characteristics and diagnosis]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih*. 2018; 96 (6): 22–28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28 (in Russian).
8. Ashenafi S., Muvva J.R., Mily A. et al. Immunosuppressive features of the microenvironment in lymph nodes granulomas from tuberculosis and HIV-Co-infected patients. *Am. J. Pathol.* 2022; 192 (4): 653–670. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.12.013.
9. Shteiner M.L., Biktagirov Yu.I., Zhestkov A.V. et al. [The tuberculous destruction of the right main bronchus associated with HIV infection]. *Trudnyy patsient*. 2017; 15 (10-11): 37–39. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-destruktsii-pravogo-glavno-go-bronha-tuberkuleznoy-etiologii-na-fone-vich-infektsii> [Accessed: July 15, 2024] (in Russian).
10. Shubina A.T., Borodulina E.A., Gerasimov A.N., Yakovleva E.V. [Pulmonary tuberculosis in clinical practice]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 41 (3): 78–84. DOI: 10.18699/SSMJ20210311 (in Russian).
11. Heffernan C., Egedahl M.L., Barrie J. et al. The prevalence, risk factors, and public health consequences of peripheral lymph node-associated clinical and subclinical pulmonary tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2023; 129: 165–174. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.026.
12. Russian Society of Phthisiologists. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines]. 2024. Available at: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/140/r9ijz6oxq65de3ud5unrvzfaph7hg7wi.pdf> (in Russian).
13. Maltsev R.V., Matrosov M.V., Reshetnikov M.N. et al. [Endoscopic treatment of tracheo-esophageal fistula in tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in patients with HIV infection]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih*. 2012; 89 (5): 60–65. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20410891> (in Russian).
14. Sinityn M.V., Belilovsky E.M., Sokolina I.A. et al. [Extrapulmonary localizations of tuberculosis in patients with HIV infection]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih*. 2017; 11: 19–25. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25 (in Russian).
15. Zhou M.D., Han D.G., Liu W. Esophagomediastinal fistula secondary to tuberculous mediastinal lymphadenopathy. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2023; 47 (10): 102243. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102243.
16. Rizzo G., Fancellu A., Porcu A. Endoscopic treatment of an esophagomediastinal fistula arising from a perforated ulcer in Zenker's diverticulum. *Updates Surg.* 2021; 73 (6): 2385–2388. DOI: 10.1007/s13304-021-01110-7.
17. Nie D., Li J., Liu W. et al. Esophagomediastinal fistula due to secondary esophageal tuberculosis: report of two cases. *J. Int. Med. Res.* 2021; 49 (7): 3000605211023696. DOI: 10.1177/03000605211023696.
18. Diedrich C.R., O'Hern J., Gutierrez M.G. et al. Relationship between HIV coinfection, interleukin 10 production, and mycobacterium tuberculosis in human lymph node granulomas. *J. Infect. Dis.* 2016; 214 (9): 1309–1318. DOI: 10.1093/infdis/jiw313.
19. Kathamuthu G.R., Sridhar R., Baskaran D., Babu, S. Dominant expansion of CD4+, CD8+ T and NK cells expressing Th1/Tc1/Type 1 cytokines in culture-positive lymph node tuberculosis. *PLoS One.* 2022; 17 (5): e0269109. DOI: 10.1371/journal.pone.0269109.
20. Sokolina I.A., Reshetnikov M.N., Sinityn M.V. et al. [Computed tomography (CT) in the diagnosis of complicated forms of intrathoracic lymph node tuberculosis (TIHLN) in HIV infection]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki*. 2016; 6 (2, Suppl.): 32–33. Available at: <http://www.rejr.ru/archiv.html> (in Russian).

Received: April 03, 2024

Accepted for publication: July 30, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Росликова Елизавета Сергеевна – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917)

167-03-24; e-mail: roslikova.liza@yandex.ru (SPIN-код: 4091-4481; ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-5955-0774>)

Elizaveta S. Roslikova, Resident of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry

of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (917) 167-03-24; e-mail: roslikova.liza@yandex.ru (SPIN-code: 4091-4481; ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-5955-0774>)

Бородулина Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (SPIN-код: 9770-5890; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: borodulinbe@yandex.ru (SPIN-code: 9770-5890; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3063-1538>)

Поваляева Людмила Викторовна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaevl8@rambler.ru (SPIN-код: 6308-6998; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

Ljudmila V. Povalyaeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Samara City Hospital No.4”, Ministry of Health of Samara region; tel.: (846) 312-55-18; e-mail: povalyaevl8@rambler.ru (SPIN-code: 6308-6998; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2546-1837>)

Нуйкина Наталья Владимировна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4» Министерства здравоохранения Самарской области; тел.: (846) 312-55-44; e-mail: nujkina.natalja@yandex.ru (SPIN-код: 3561-1160)

Natal'ya V. Nuykina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution “Samara City Hospital No.4”, Ministry of Health of Samara region; tel.: (846) 312-55-44; e-mail: nujkina.natalja@yandex.ru (SPIN-code: 3561-1160)

Яковлева Елена Вадимовна — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 950-11-89; e-mail: elena130894@mail.ru (SPIN-код: 5682-6180; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>)

Elena V. Yakovleva, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (987) 950-11-89; e-mail: elena130894@mail.ru (SPIN-code: 5682-6180; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>)

Пушкин Сергей Юрьевич — д. м. н., заведующий кафедрой хирургических болезней детей и взрослых, торакальный хирург Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-10-04; e-mail: serpushkin@mail.ru (SPIN-код: 7317-7795; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>)

Sergey Yu. Pushkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Children and Adults, Thoracic surgeon, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (846) 374-10-04; e-mail: serpushkin@mail.ru (SPIN-код: 7317-7795; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-6679>)

Участие авторов

Росликва Е.С. — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Бородулина Е.А. — формирование плана работы, редактирование статьи

Поваляева Л.В. — формирование плана работы, редактирование статьи

Нуйкина Н.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Яковлева Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи

Пушкин С.Ю. — сбор материала, написание текста

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

Authors Contribution

Roslikova E.S. — collection and processing of the material, writing the text of the article

Borodulina E.A. — creating the work plan, editing the article

Povalyaeva L.V. — creating the work plan, editing the article

Nuykina N.V. — collection and processing of material, writing the text of the article

Yakovleva E.V. — collection and processing of material, writing the text of the article

Pushkin S.Yu. — collection of material, writing of text

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

Тамоксифен-индуцированное поражение легких: клиническое наблюдение

И.Н.Трофименко¹ ✉, О.Д.Тигунцева², Ю.И.Верхозина², Н.П.Харламова², Е.Н.Кабакова², А.А.Щербинина²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница: 664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Резюме

Среди многообразия лекарственно-индуцированных пневмопатий интерстициальные поражения являются одним из самых частых вариантов. Лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания легких (ЛИИЗЛ) составляют от 3 до 6 % в структуре всех интерстициальных поражений легких. При установлении диагноза ЛИИЗЛ требуется исключение других возможных причин интерстициального поражения легких, особенно у онкологических и иммунокомпрометированных пациентов. Наибольшие диагностические трудности ЛИИЗЛ сопряжены с редкими случаями лекарственно-индуцированной пневмопатии или при использовании нескольких потенциально значимых препаратов, а также в сочетании с лучевой терапией у онкологических больных. **Целью** работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения, при котором потребовалась дифференциальная диагностика между лучевым пневмонитом и ЛИИЗЛ у женщины 53 лет на фоне лечения рака молочной железы. По результатам представленного клинического наблюдения продемонстрированы трудности дифференциальной диагностики тамоксифен-индуцированного интерстициального поражения легких. Диагноз тамоксифен-индуцирующая организирующаяся пневмония (ОП) установлен при исключении других причин, в первую очередь инфекционного поражения, рецидивирующего характера симптомов и рентгенологической картины двусторонней ОП при повторном назначении тамоксифена. **Заключение.** Информированность и настороженность в отношении ЛИИЗЛ, в частности редкого варианта – тамоксифен-индуцированной ОП, позволяет своевременно заподозрить причинно-следственную связь с приемом «виновного» лекарственного препарата и свести к минимуму потенциальную заболеваемость и риски неблагоприятной эволюции ЛИИЗЛ.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких, тамоксифен, организирующаяся пневмония, лекарственная пневмопатия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. У пациентки, данные которой использованы в описании клинического наблюдения, получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания случая, результатов обследования и лечения.

© Трофименко И.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Трофименко И.Н., Тигунцева О.Д., Верхозина Ю.И., Харламова Н.П., Кабакова Е.Н., Щербинина А.А. Тамоксифен-индуцированное поражение легких: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 442–449. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-442-449

Tamoxifen-induced lung injury: a case report

Irina N. Trofimenko¹ ✉, Olga D. Tiguntseva², Yulia I. Verkhovina², Natal'ya P. Harlamova², Ekaterina N. Kabakova², Aleksandra A. Shcherbinina²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

² State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital: mkr Yubilejnyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Interstitial lung diseases (ILD) are one of the most frequent drug-induced disorders of the respiratory system. Drug-induced interstitial lung diseases (DIILD) account for 3% to 6% in the structure of all ILD. The diagnosis of DIILD requires the exclusion of other possible causes of ILD, especially in oncological and immunocompromised patients. The diagnostic challenges are associated with rare cases of drug-induced pneumopathy or with the use of several potentially relevant drugs, as well as in combination with radiotherapy in cancer patients. **The aim** of the report was to demonstrate a rare clinical case requiring differential diagnosis between radiation pneumonitis and DIILD in a 53-year-old woman undergoing treatment for breast cancer. This case illustrates the difficulties in the differential diagnosis of tamoxifen-induced interstitial lung lesions. The diagnosis of tamoxifen-induced organizing pneumonia (OP) was made on the basis of exclusion of other causes, primarily infectious lesions, recurrent nature of symptoms, and X-ray picture of bilateral OP on repeated administration of tamoxifen. **Conclusion.** An awareness and suspicion of DIILD, in particular the rare variant – tamoxifen-induced OP – allows to identify timely a causal relationship with taking the “responsible” drug and minimize the potential morbidity and risks of adverse evolution of DIILD.

Key words: Drug-induced interstitial lung disease, tamoxifen, organizing pneumonia, drug-induced pneumopathy.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The patient, whose data were used in the description of the clinical case, provided written voluntary informed consent for the publication of the case description, examination and treatment results.

© Trofimenko I.N. et al., 2025

For citation: Trofimenko I.N., Tiguntseva O.D., Verkhovina Yu.I., Harlamova N.P., Kabakova E.N., Shcherbinina A.A. Tamoxifen-induced lung injury: a case report. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 442–449 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-442-449

В спектре многообразия лекарственно-индуцированной патологии дыхательной системы интерстициальные поражения являются одним из самых частых вариантов [1]. Лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания легких (ЛИИЗЛ) представляет собой гетерогенную группу поражения легочного интерстиция, инициированного воздействием лекарственных препаратов (ЛП), вызывающих воспаление, а в ряде случаев – легочный фиброз [2, 3].

Точная частота ЛИИЗЛ неизвестна, однако среди всех интерстициальных поражений легких на долю ЛИИЗЛ приходится от 3 до 5 % [4–6]. По данным исследований последних лет продемонстрирована тенденция к увеличению количества ЛИИЗЛ до 6,3–6,4 % в структуре всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [5, 7, 8], что, вероятнее всего, обусловлено постоянным обновлением перечня фармакологических субстанций.

К ЛП, обладающим высоким потенциалом лекарственно-индуцированной пневмопатии, относятся антиаритмические, иммуносупрессивные, антимикробные, небиологические и биологические противоревматические модифицирующие заболевание препараты, а также расширяющийся перечень антинеопластических препаратов [2], включая ингибиторы иммунных контрольных точек [1, 9].

В последние годы описаны > 600 препаратов, вызывающих ЛИИЗЛ [10, 11]. Следует отметить, что клиническая вероятность ЛИИЗЛ возрастает по мере увеличения зарегистрированных случаев развития пневмопатии на определенный ЛП. Однако при установлении диагноза лекарственная пневмопатия по-прежнему требуется исключение других возможных причин интерстициального поражения легких, особенно у онкологических и иммунокомпрометированных пациентов [8].

Дифференциальный диагноз ЛИИЗЛ включает различные патологические состояния, такие как инфекционная пневмония, лучевой пневмонит, диффузное альвеолярное кровоизлияние, отек легких и лимфогенный карциноматоз [3, 12]. Сложности диагностики обусловлены недостаточной врачебной настороженностью, а также отсутствием клинико-рентгенологических и гистологических особенностей ЛИИЗЛ в сравнении с аналогичными рентген-морфологическими паттернами ИЗЛ другой этиологии или идиопатическими вариантами [2, 8, 9].

Наибольшие диагностические трудности ЛИИЗЛ ассоциированы с редкими случаями лекарственно-индуцированной пневмопатии или при использовании нескольких потенциально значимых препаратов,

а также в сочетании с лучевой терапией у онкологических больных [1, 3]. В частности, современное лечение рака молочной железы (РМЖ) основано на мультимодальном подходе, включающем хирургическое вмешательство, адъювантную химиотерапию, лучевую, гормональную и таргетную терапию [13]. Традиционным стандартом является включение в схему терапии многолетнего применения тамоксифена, который относится к противоопухолевым гормональным препаратам, блокирующим действие эстрогенов [14].

По данным литературного анализа показано, что ЛИИЗЛ при применении тамоксифена являются редкостью [15]. Вместе с тем у пациентов с РМЖ одновременное применение химиотерапии, тамоксифена и лучевой терапии коррелируют с повышенным риском развития осложнений в виде интерстициального поражения легких [14].

Целью работы явилась демонстрация редкого клинического наблюдения, при котором потребовалась дифференциальная диагностика между лучевым пневмонитом и ЛИИЗЛ у женщины 53 лет на фоне лечения РМЖ.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 53 лет госпитализирована в пульмонологическое отделение в январе 2023 г. с направительным диагнозом ИЗЛ неясной этиологии.

Жалобы на сухой кашель днем и ночью, одышку при незначительной физической нагрузке (3 балла по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (*modified Medical Research Council* – mMRC)), общую слабость, быструю утомляемость, субфебрилитет с эпизодическим повышением температуры до 39 °С.

Из анамнеза: перечисленные жалобы беспокоят в течение 1 года, с января 2022 г. Дважды с января по май 2022 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом внебольничная полисегментарная левосторонняя пневмония. Получала антибактериальную терапию (амоксциллин / клавулановая кислота, левофлоксацин, цефтриаксон, моксифлоксацин) – без существенного клинического эффекта.

Не курит и никогда не курила, офисный сотрудник, профессиональных вредностей не отмечает. Проживает в квартире без кондиционера и признаков загрязнения плесневыми грибами, контакт с домашними животными и птицами отсутствует. Хроническими заболеваниями дыхательной системы, других органов и систем не страдает. Травм не было. Туберкулезом, гепатитом не болела. В сентябре 2021 г. диагностирован РМЖ (T16N1M0, стадия 2a, III клиническая группа), выполнена секторальная резекция левой молочной железы с последующим курсом лучевой терапии (25 сеансов)

и назначением тамоксифена. Другая лекарственная терапия не применялась.

В мае 2022 г. консультирована пульмонологом, с учетом данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) диагностирован левосторонний лучевой пневмонит (рис. 1).

Осмотрена фтизиатром, данных за туберкулез не выявлено. Консультирована онкологом, данных за рецидив заболевания и метастатическое поражение легких не обнаружено.

Назначен преднизолон *per os* 30 мг в сутки на 4 нед. с последующим постепенным снижением до полной отмены в течение 4 мес., при этом отмечена выраженная положительная динамика в виде полного купирования респираторных симптомов, слабости и нормализации температуры тела. По данным КТВР органов грудной клетки (ОГК) в августе 2022 г. инфильтративных изменений и дополнительных образований в паренхиме легких не выявлено, единичные субплевральные тяжи (рис. 2).

По данным спирометрии в августе 2022 г. нарушений функции внешнего дыхания нет, жизненная емкость лег-

ких – 116 %_{долж.}, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 107 %_{долж.}.

На фоне клинко-рентгенологического разрешения патологического процесса в легких преднизолон отменен.

Через 2 нед. после прекращения приема преднизолона (сентябрь 2022 г.) снова появились и стали нарастать одышка, сухой кашель, повышение температуры тела до 38 °С. По данным КТВР ОГК слева в верхней и нижней долях выявлены полисегментарные уплотнения по типу «матового стекла», консолидации, симптом обратного «halo» (ободка), утолщение междолькового интерстиция (рис. 3).

Пациентка консультирована пульмонологом, дифференциальный диагноз включал:

- рецидив лучевого пневмонита;
- ЛИИЗЛ, ассоциированное с приемом тамоксифена.

С учетом вероятной лекарственной пневмопатии пациентке рекомендовано прекращение приема тамоксифена и повторно назначен преднизолон 20 мг в сутки, при этом достигнут значительный положительный клинический эффект в первые 2 нед. приема с последующим постепенным

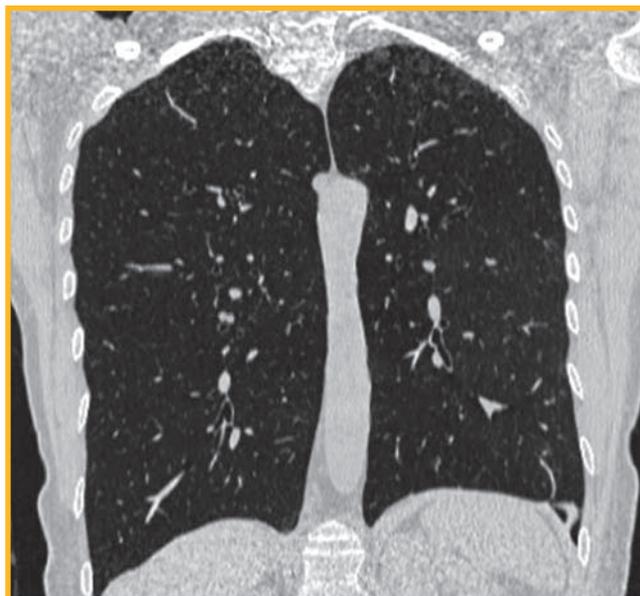
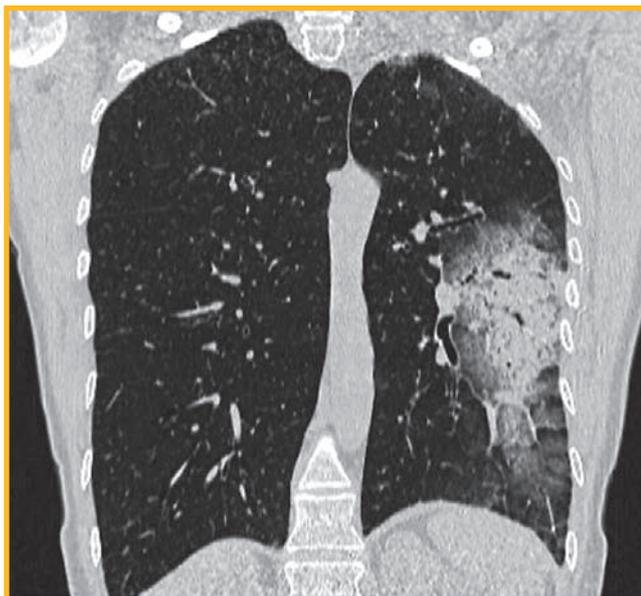
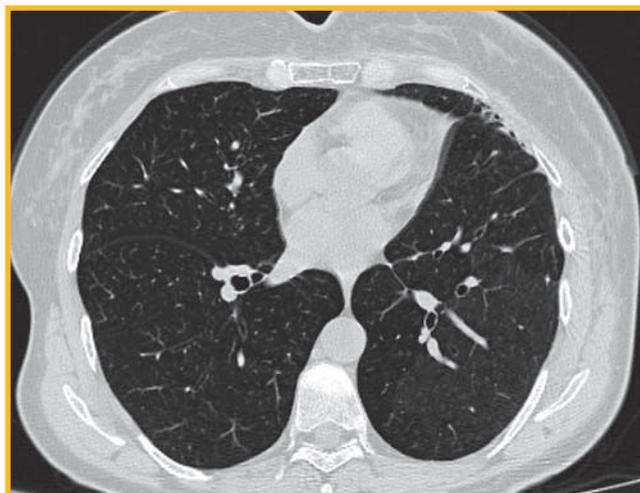
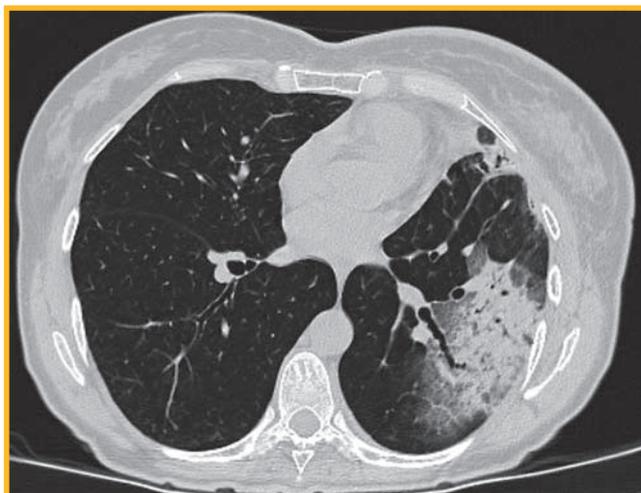


Рис. 1. Компьютерно-томографические сканы легких пациентки К. после лучевой терапии

Figure 1. High-resolution computed tomography scans of patient K.'s lungs after radiation therapy

Рис. 2. Компьютерно-томографические сканы легких пациентки К. через 3 мес. на фоне приема преднизолона

Figure 2. High-resolution computed tomography scans of patient K.'s lungs after 3 months of prednisolone treatment

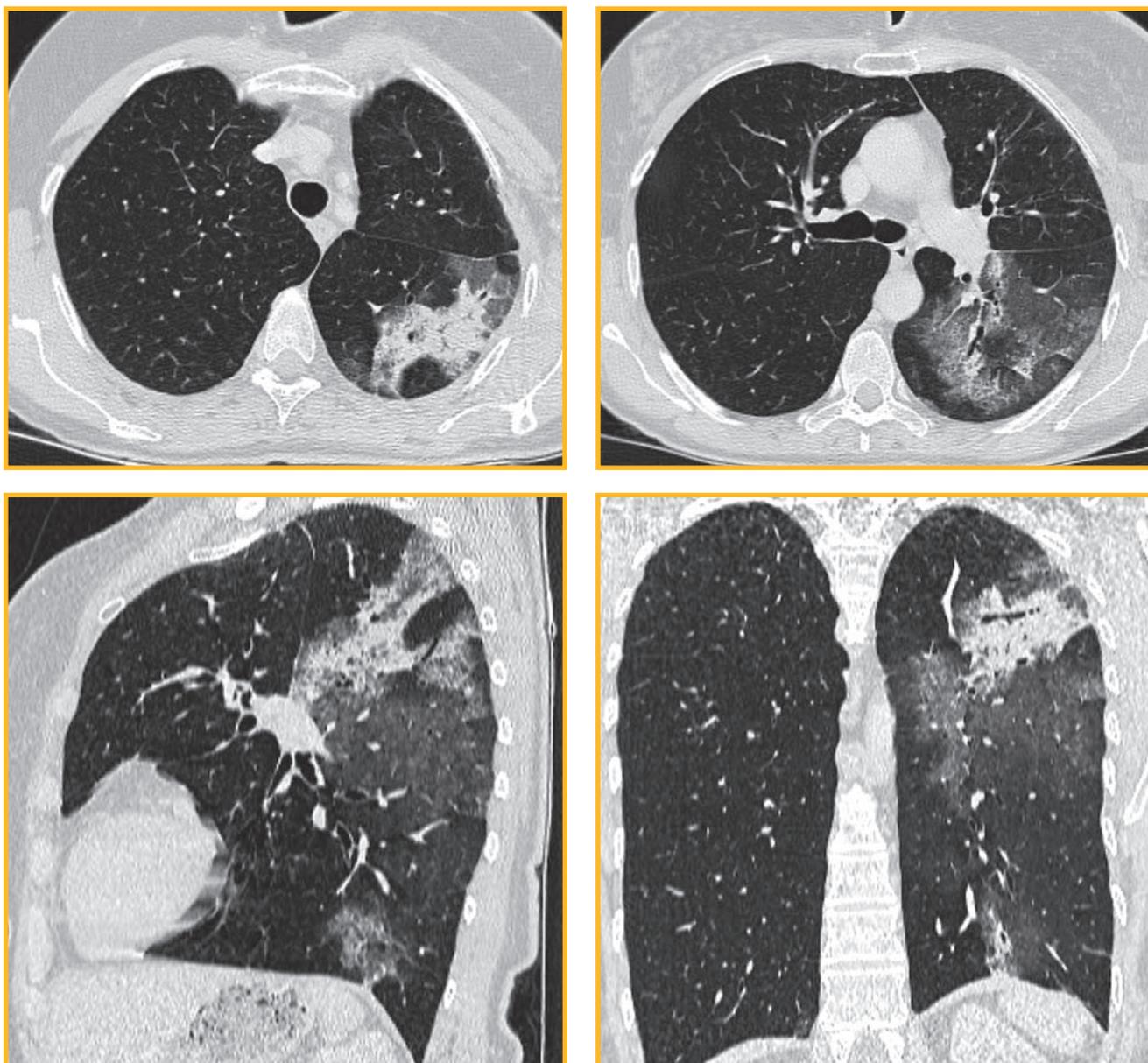


Рис. 3. Компьютерно-томографические сканы легких пациентки К. через 2 нед. после отмены преднизолона
 Figure 3. High-resolution computed tomography scans of patient K.'s lungs 2 weeks after discontinuing prednisolone

снижением и отменой в декабре 2022 г. На фоне приема преднизолона респираторные жалобы исчезли, температура тела нормализовалась.

По рекомендации онколога прием тамоксифена возобновлен с декабря 2022 г.

В январе 2023 г. у пациентки вновь отмечено повышение температуры 38–39 °С, одышка, сухой кашель, слабость, усталость. Госпитализирована в отделение пульмонологии для уточнения диагноза и лечения.

При объективном осмотре температура тела 37,2 °С. Частота дыхания – 19 в минуту. Кожные покровы обычной окраски и влажности, доступные пальпации периферические лимфатические узлы не определяются. При аускультации в легких дыхание везикулярное, патологические дыхательные шумы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) – 95 % в покое на воздухе с десатурацией на физическую нагрузку до 90 %. Патологических изменений по другим органам и системам не выявлено.

Данные КТВР ОГК (январь 2023 г.): с обеих сторон – полисегментарные уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла» полигональной формы, утолщение междолькового интерстиция различной протяженности, с участками консолидации и симптомом обратного «halo» в верхней доле правого легкого (рис. 4).

По данным лабораторных исследований в предшествующие и настоящую госпитализации, а также при нарастании респираторных симптомов на амбулаторном этапе получены следующие результаты:

общий анализ крови:

- повышение скорости оседания эритроцитов до 44–59 мм / ч;
- патологические изменения в клеточном составе и лейкоцитарной формуле не выявлены;
- С-реактивный белок – 30,4–84,5 мг / л.

Данных за гепатит, ВИЧ-инфекцию не обнаружено.

По данным лабораторного скрининга на системные заболевания соединительной ткани (антиядерные антитела,

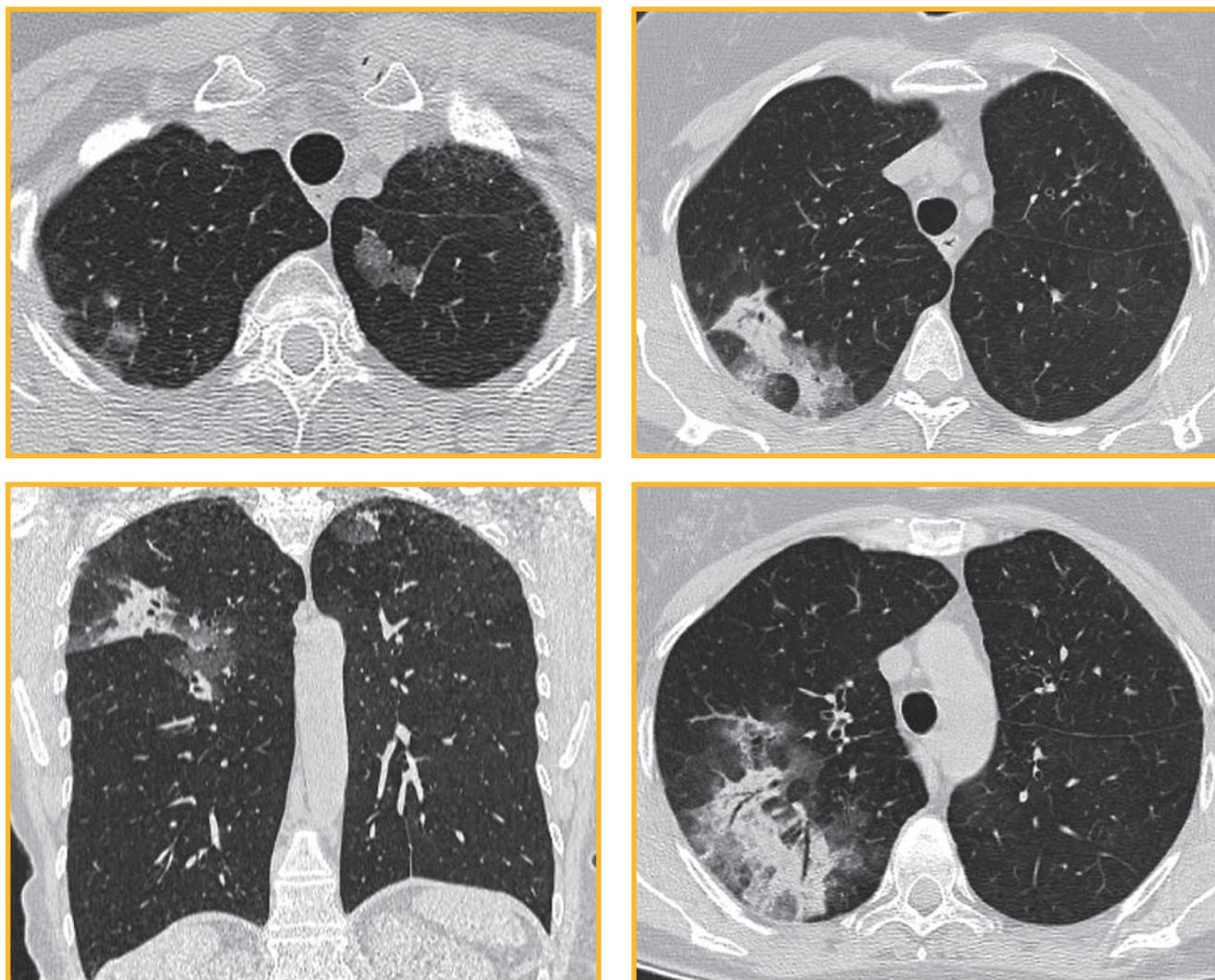


Рис. 4. Компьютерно-томографические сканы легких пациентки К. через 3 нед. после возобновления приема тамоксифена
Figure 4. High-resolution computed tomography scans of patient K.'s lungs 3 weeks after resuming tamoxifen

ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) диагностически значимого повышения титра антител не выявлено. Прокальцитонин – 0,08–0,12 нг / мл.

Результаты микробиологического исследования бронхиальных смывов отрицательные, этиологически значимая микрофлора и кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

С учетом данных анамнеза (лучевая терапия и прием тамоксифена) рецидивирующих клинических проявлений (сухой кашель и одышка при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела), в т. ч. на фоне возобновления приема тамоксифена и КТВР-картины легких – интерстициального поражения, соответствующему паттерну организуемой пневмонии (ОП), отсутствия клинико-рентгенологического улучшения от антибактериальной терапии, а также выраженной положительной динамики на фоне приема преднизолона установлен диагноз лекарственно-индуцированная ОП на фоне приема тамоксифена. Левосторонний лучевой пневмонит в анамнезе. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени.

При время госпитализации отменен тамоксифен, пациентке назначена терапия преднизолоном *per os* в дозе 30 мг в сутки с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона через 4 нед. по 5 мг в неделю до дозы

10 мг, выписана через 2 нед. со значительной положительной клинико-функциональной динамикой (без десатурации на физическую нагрузку).

Через 3 мес. на осмотре пациентка жалоб не предъявляла. По данным спирометрии в апреле 2023 г. нарушений функции внешнего дыхания нет, жизненная емкость легких – 133 %^{долж.}, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 125 %^{долж.}. Рекомендовано дальнейшее снижение преднизолона на 2,5 мг в неделю до полной отмены, консультация пульмонолога через 3 мес. или ранее (при ухудшении состояния).

Прием преднизолона завершен в мае 2023 г. По результатам КТВР ОГК отмечена значительная положительная динамика (рис. 5), пациентка жалоб не предъявляет.

Осмотрена в октябре 2023 г., жалоб нет. Пациентка направлена к онкологу для решения вопроса об альтернативной тамоксифену антиэстрогеновой терапии.

Обсуждение

Неспецифичность респираторных симптомов формирует широкий дифференциально-диагностический ряд – от инфекционного легочного поражения до лучевого пневмонита и лекарственно-индуцированной ОП.

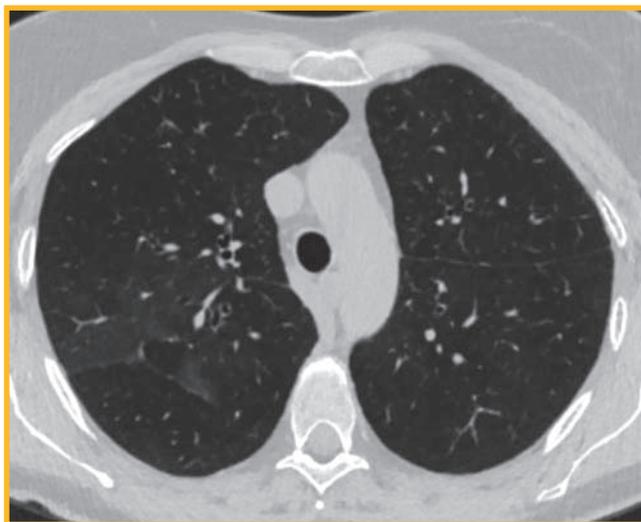


Рис. 5. Компьютерно-томографические сканы легких пациентки К. после 3 мес. приема преднизолона и прекращения приема тамоксифена

Figure 5. High-resolution computed tomography scans of patient K.'s lungs after 3 months of prednisolone and discontinuation of tamoxifen

Односторонний характер поражения легких в зоне проекции предшествующей лучевой терапии (май 2022 г.) не противоречит диагнозу лучевой пневмонит, клинико-рентгенологические проявления которого купированы приемом преднизолона внутрь. Однако при ухудшении состояния пациентки спустя 2 нед. после отмены преднизолона и выявлении повторных полисегментарных уплотнений по типу «матового стекла», консолидации, симптома обратного «halo», утолщения междолькового интерстиция левого легкого не исключался рецидив левостороннего лучевого пневмонита, требовался также альтернативный диагноз. По данным ряда публикаций, посвященных лучевому пневмониту, отмечена необходимость на-

значения системных глюкокортикостероидов (сГКС) при выраженных симптомах. При этом у большинства пациентов наблюдается значительная положительная динамика, однако возможно рецидивирующее течение при прекращении приема сГКС – вариант «спорадического» лучевого пневмонита с механизмами гиперчувствительности [12]. В представленном наблюдении дифференциальный диагноз рецидива лучевого пневмонита с учетом лекарственного анамнеза и рентгенологической характеристики не исключал тамоксифен-индуцированной ОП, на основании этого рекомендовано прекращение приема тамоксифена. На фоне приема сГКС внутрь и отмены тамоксифена отмечалась быстрая положительная динамика в виде полного купирования респираторных симптомов и нормализации температуры тела.

По рекомендации онколога пациентка возобновила прием тамоксифена после 3-месячного перерыва, на фоне которого через 1 нед. вновь появились общая слабость, одышка, кашель, повышение температуры тела до 39 °С, а также КТВР-картина двусторонней ОП.

Диагноз тамоксифен-индуцированная ОП установлен на основании исключения других причин, в первую очередь инфекционного поражения легких, рецидивирующего характера симптомов и КТВР-картины двусторонней ОП при повторном назначении тамоксифена. Литературные данные представлены единичными описаниями тамоксифен-индуцированной ОП в качестве самостоятельного патологического процесса или ассоциированного с лучевой терапией [14, 15].

По мнению ряда авторов, разрешение ОП после прекращения приема препарата, рецидив ОП при повторном назначении тамоксифена и исключение других причин поражения легких можно рассматривать в качестве убедительных доказательств для установления причинно-следственной связи с приемом тамоксифена [14]. Необходимо отметить, что диагноз лекарственного поражения легких может быть поставлен на основании исключения других возможных причин и рецидива симптомов при повторном приеме ЛП, в представленном наблюдении – тамоксифена [8]. Рецидив при повторном назначении является определяющим компонентом диагностики ЛИИЗЛ, т. к. во многих случаях несет в себе риск тяжелой легочной реакции, а также рассматривается в качестве потенциального фактора риска формирования фиброза легких, вероятно, связанного с индукцией синтеза трансформирующего фактора роста β [14].

Заключение

Таким образом, информированность и настороженность в отношении ЛИИЗЛ, в частности редкого варианта – тамоксифен-индуцированной ОП, позволяет своевременно заподозрить причинно-следственную связь с приемом «виновного» ЛП и свести к минимуму потенциальную заболеваемость и риски неблагоприятной эволюции лекарственно-индуцированных респираторных заболеваний.

Литература

- Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 63–74. DOI: 10.2174/1874306401206010063.
- Skeoch S., Weatherley N., Swift A.J. et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (10): 356. DOI: 10.3390/jcm7100356.
- Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7 (2): 100404. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100404.
- Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A., Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- Duchemann B., Annesi-Maesano I., de Jacobe N.C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Roelandt M., Demedts M., Callebaut W. et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in flanders: Registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor respiratoire gezondheidszorg en tuberculosebestrijding. *Acta Clin. Belg.* 1995; 50 (5): 260–268. DOI: 10.1080/17843286.1995.11718459.
- Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия). *Пульмонология.* 2022; 32 (2): 199–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207.
- Ng N., Padilla M.L., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 341–357. DOI: 10.1016/j.iac.2023.01.009.
- Spagnolo P., Bonniaud P., Rossi G. et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (4): 2102776. DOI: 10.1183/13993003.02776-2021.
- Shao T., Shi X., Yang S. et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations. *Front. Immunol.* 2021; 12: 684699. DOI: 10.3389/fimmu.2021.684699.
- Camus P. The drug-induced respiratory disease website. Available at: <https://www.pneumotox.com/drug/index/> [Accessed: May 10, 2024].
- Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.033.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Рак молочной железы. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 [Дата обращения: 23.04.24].
- Zhong Y., Zhang Y., Liu M. et al. Organising pneumonia caused by hormone (tamoxifen) therapy after radiotherapy for breast cancer: a case report and review of the literature. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (9): 323. DOI: 10.21037/atm-22-5062.
- Etori S., Nakano R., Kamada H. et al. Tamoxifen-induced Lung Injury. *Intern. Med.* 2017; 56 (21): 2903–2906. DOI: 10.2169/internalmedicine.8649-16.

Поступила: 18.06.24
Принята к печати: 22.07.24

References

- Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 63–74. DOI: 10.2174/1874306401206010063.
- Skeoch S., Weatherley N., Swift A.J. et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (10): 356. DOI: 10.3390/jcm7100356.
- Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7 (2): 100404. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100404.
- Hyltdgaard C., Hilberg O., Muller A., Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
- Duchemann B., Annesi-Maesano I., de Jacobe N.C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
- Roelandt M., Demedts M., Callebaut W. et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in flanders: Registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor respiratoire gezondheidszorg en tuberculosebestrijding. *Acta Clin. Belg.* 1995; 50 (5): 260–268. DOI: 10.1080/17843286.1995.11718459.
- Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia)]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (2): 199–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207 (in Russian).
- Ng N., Padilla M.L., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 341–357. DOI: 10.1016/j.iac.2023.01.009.
- Spagnolo P., Bonniaud P., Rossi G. et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (4): 2102776. DOI: 10.1183/13993003.02776-2021.
- Shao T., Shi X., Yang S. et al. Interstitial lung disease in connective tissue disease: a common lesion with heterogeneous mechanisms and treatment considerations. *Front. Immunol.* 2021; 12: 684699. DOI: 10.3389/fimmu.2021.684699.
- Camus P. The drug-induced respiratory disease website. Available at: <https://www.pneumotox.com/drug/index/> [Accessed: May 10, 2024].
- Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.033.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Breast cancer]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 [Accessed: April 23, 2024] (in Russian).
- Zhong Y., Zhang Y., Liu M. et al. Organising pneumonia caused by hormone (tamoxifen) therapy after radiotherapy for breast cancer: a case report and review of the literature. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (9): 323. DOI: 10.21037/atm-22-5062.
- Etori S., Nakano R., Kamada H. et al. Tamoxifen-induced Lung Injury. *Intern. Med.* 2017; 56 (21): 2903–2906. DOI: 10.2169/internalmedicine.8649-16.

Received: July 18, 2024
Accepted for publication: July 22, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Трофименко Ирина Николаевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>)
Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head of Department of Clinical 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/0000-0003-2742-3794>)

Тигунцева Ольга Дмитриевна — врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница; тел.: (3952) 40-77-17; e-mail: otigunceva@mail.ru
Olga D. Tiguntseva, Head of pulmonology department, Pulmonologist, State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital; tel.: (3952) 40-77-17; e-mail: otigunceva@mail.ru

Верхозина Юлия Игоревна – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; тел.: (3952) 40-76-82; e-mail: verkhozinaiuliia@gmail.com

Yulia I. Verkhovina, Pulmonologist, State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital: tel.: (3952) 40-76-82; e-mail: verkhozinaiuliia@gmail.com

Харламова Наталья Петровна – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; тел.: (3952) 40-76-82; e-mail: n@e26.ru

Natal'ya P. Harlamova, Pulmonologist, State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital: tel.: (3952) 40-76-82; e-mail: n@e26.ru

Кабакова Екатерина Николаевна – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; тел.: (3952) 40-76-82; e-mail: kabakova_ekaterina@mail.ru

Ekaterina N. Kabakova, Pulmonologist, State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital: tel.: (3952) 40-76-82; e-mail: kabakova_ekaterina@mail.ru

Щербинина Александра Андреевна – врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; тел.: (3952) 40-76-82; e-mail: alekksis17@yandex.ru

Aleksandra A. Shcherbinina, Pulmonologist, State-financed health care institution, a winner of the “Mark of the Honor” award, Irkutsk regional clinical hospital: tel.: (3952) 40-76-82; e-mail: alekksis17@yandex.ru

Участие авторов

Трофименко И.Н. – концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста

Тигунцева О.Д. – поиск литературы, редактирование текста

Верхозина Ю.И. – обработка материала и написание статьи

Харламова Н.П. – курация пациентки и сбор материала

Кабакова Е.Н. – курация пациентки и анализ литературы

Щербинина А.А. – сбор материала

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

Authors Contribution

Trofimenko I.N. – concept and design of the article, writing and editing the text

Tiguntseva O.D. – literature search and revision of the article

Verkhovina Y.I. – processing of the material, text writing

Harlamova N.P. – patient supervision and collection of the material

Kabakova E.N. – patient supervision and literature review

Shcherbinina A.A. – collection of the material

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

Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола фумарат

С.К.Зырянов^{1,2}, А.Б.Строк^{1,3} ✉, С.Н.Авдеев^{4,5}

- ¹ Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, 10
- ³ Российская детская клиническая больница — филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 117, корп. 1
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ⁵ 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

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при лечении которого требуется комплексный подход. По результатам современных исследований отмечено, что в лечении БА комбинация беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) оказывает быстрый бронходилатирующий эффект, при этом улучшается контроль над симптомами БА, снижается частота обострений заболевания, улучшаются показатели функции внешнего дыхания. При назначении БДП / ФОРМ отмечается меньшее число побочных эффектов по сравнению с приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС). Быстрое начало действия и продолжительный эффект фиксированной комбинации БДП / ФОРМ позволяют использовать единый ингалятор как для купирования симптомов БА, так и для поддерживающей терапии. Наличие ФОРМ в составе фиксированной комбинации обеспечивает быструю бронходилатацию, при этом повышается приверженность базисной терапии БА. **Целью** работы являлась оценка клинических и фармакоэкономических преимуществ высокодозной фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного (ЭМД) БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг у пациентов с БА в сравнении с другими комбинациями ингаляционных ГКС (иГКС) и β_2 -агонистов адrenoрецепторов длительного действия. **Заключение.** ЭМД БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг можно рассматривать как эффективное и безопасное средство для лечения пациентов с БА, состояние которых не контролируется должным образом при монотерапии высокими дозами иГКС или средними дозами иГКС в сочетании с β_2 -агонистами адrenoрецепторов длительного действия. Клиническое преимущество комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с фиксированной комбинацией иГКС / салметерол (САЛМ) заключается в значительно более быстром наступлении бронхолитического действия ФОРМ (в течение 1–3 мин после ингаляции), также при этом повышаются шансы на достижение контроля над БА и снижение ежедневного потребления β_2 -агонистов адrenoрецепторов короткого действия по сравнению с таковой комбинации флутиказона пропионат / САЛМ благодаря малым размерам молекулы БДП / ФОРМ.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, двойная комбинация, фиксированная комбинация в высокой дозе, бронхиальная астма, экстрамелкодисперсные частицы, беклометазон дипропионат, формотерол фумарат, мелкие дыхательные пути.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена без финансовой поддержки.

Благодарности. Статья опубликована при финансовой поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Къези Фармасьютикалс». © Зырянов С.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Зырянов С.К., Строк А.Б., Авдеев С.Н. Преимущества высокодозной двойной комбинации беклометазона дипропионат / формотерола фумарат. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 450–457. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-450-457

Advantages of high-dose dual combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Alina B. Strok^{1,3} ✉, Sergey N. Avdeev^{4,5}

- ¹ Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia
- ² State Budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”: ul. Pistsovaya 10, Moscow, 127015, Russia
- ³ Russian Children’s Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov: Leninskiy pr. 117, build. 1, Moscow, 119571, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

⁵ 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

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract which requires a multifaceted approach to treatment. The results of modern studies of asthma treatment have shown that combination of beclomethasone dipropionate (BDP)/formoterol fumarate (FF) has a rapid bronchodilating effect, while improving control over asthma symptoms, reducing the frequency of exacerbations, and improving the indicators of external respiratory function. Treatment with BDP/FF is associated fewer side effects compared to systemic corticosteroids (CSs). The rapid onset of action of the fixed BDP/FF combination and the long-lasting effect allow using a single inhaler both for relief of asthma symptoms and for maintenance therapy. The presence of FF in the fixed combination provides rapid bronchodilation, while increasing adherence to basic asthma therapy. **The aim** of the study was to evaluate the clinical and pharmaco-economic advantages of a high-dose fixed combination of extrafine dispersed (EFD) BDP/FF 200/6 µg in patients with asthma in comparison with other combinations of inhaled CSs and long-acting β₂-agonists. **Conclusion.** EFD BDP/FF at a dose of 200/6 µg can be considered an effective and safe agent for asthma patients whose condition is not adequately controlled with monotherapy with high doses of inhaled corticosteroids (ICSs) or medium doses of ICSs in combination with long-acting β₂-agonists. The clinical advantage of the BDP/FF combination compared to the fixed combination of ICS/salmeterol (SALM) is the significantly faster onset of the bronchodilator effect of FF (within 1 – 3 minutes after the inhalation), along with the increase in the likelihood of asthma control and reduction of the daily consumption of short-acting β₂-agonists compared to the combination of fluticasone propionate/SALM due to the small size of the BDP/FF molecules.

Key words: inhaled corticosteroids, double combination, high-dose fixed combination, bronchial asthma, extrafine particles, beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, small airway.

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

Funding. The article was prepared without financial support.

Acknowledgments. The article was published with the financial support of Chiesi Pharmaceuticals LLC.

© Zyryanov S.K. et al., 2025

For citation: Zyryanov S.K., Strok A.B., Avdeev S.N. Advantages of high-dose dual combination of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (3): 450–457 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-450-457

Как бронхиальная астма (БА), так и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются обструктивно-воспалительными заболеваниями всего бронхиального дерева, включая периферические дыхательные пути (ДП). Термин «малые воздухоносные пути» относится к ДП диаметром < 2 мм (начиная с VIII генерации) [1]. Малые ДП занимают 98,8 % (или ≈ 4 500 мл) объема легких и обозначаются как «спокойная зона» или «молчаливая зона» легких по нескольким важным причинам. Во-первых, по мере деления бронхиол ДП уменьшаются в длине и диаметре, в результате площадь поперечного сечения увеличивается экспоненциально с ≈ 2,5 см² на уровне трахеи до ≈ 180 см² – на уровне терминальных бронхиол и почти до 300 см² – на уровне ацинарных ДП [2]. Из-за увеличения суммарной площади поперечного сечения скорость воздушного потока снижается на ≈ 100 %, становясь ламинарной (и следовательно, буквально «бесшумной») и не зависящей от плотности газа [3]. Во-вторых, заболевание ДП большой площади поперечного сечения может «незаметно» прогрессировать до того момента, когда будет обнаружено. Для выявления ограничения воздушного потока с помощью спирометрии необходимо, чтобы до 75 % площади поперечного сечения ДП малого диаметра было облитерировано [4].

Появляется все больше свидетельств того, что при БА дисфункция мелких ДП коррелирует с симптомами, тяжестью заболевания, увеличением числа обострений и гиперреактивностью бронхов и способствует плохому контролю над БА даже у пациентов с легкой формой заболевания [5, 6]. Установлено, что распространенность заболеваний мелких ДП при БА любой степени тяжести составляет 50–60 % [7].

Целью настоящего обзора стала оценка клинического и фармакоэкономического преимущества высоко-

кодозной фиксированной комбинации экстрамелкодисперсного (ЭМД) препарата беклометазона дипропионат (БДП) / формотерола фумарат (ФОРМ) в дозе 200 / 6 мкг у пациентов с БА в сравнении с другими комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β-агонистов адренорецепторов (ДДБА).

Ингаляционная терапия: фокус на мелкие дыхательные пути

При ингаляционном введении лекарств в лечении респираторных заболеваний существует проблема недостаточной их эффективности в связи с особенностями фармакокинетики. Лишь 20 % ингалируемого лекарственного препарата при использовании традиционных аэрозольных ингаляторов попадает в легкие, а оставшаяся часть дозы может проникнуть в системный кровоток и вызвать побочные эффекты. Действительно, при помощи большинства ингаляционных устройств лекарство распыляется в виде аэрозоля, средний массовый аэродинамический диаметр частиц которого составляет 2–6 мкм (при тестировании *in vitro*), эти частицы оседают в основном в проксимальных ДП. Ингаляционные β₂-агонисты адренорецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов и иГКС являются основой медикаментозной терапии пациентов и с БА, и с ХОБЛ.

Основным фактором, ограничивающим клиническую пользу, которую могут обеспечить современные устройства, может быть некачественная доставка ингаляционного препарата в труднодоступные пораженные периферические мелкие ДП. Очевидно, что ключом к успешному лечению является точная доставка препарата в пораженные участки легких [4].

В силу необходимости постепенного отказа от использования озоноразрушающих фреонсодержащих хлорфторуглеродных пропеллентов разработано несколько лекарственных форм иГКС на основе гидрофторалканов (ГФА). Размер частиц некоторых ГФА, содержащих (бесфреоновые) лекарственные препараты, аналогичен хлорфторуглеродным (средний массовый аэродинамический диаметр составляет 2–4 мкм), они вводятся в той же дозе, однако размер частиц некоторых изготовленных препаратов составил 1,1 мкм, таким образом были получены ЭМД частицы иГКС на основе ГФА [8–11]. В настоящее время доступны 2 таких иГКС:

- ГФА – ЭМД БДП и ЭМД циклесонид ГФА;
- ЭМД БДП / ФОРМ – единственная доступная комбинация иГКС + ДДБА.

Способность ЭМД-препарата достигать как мелких, так и крупных ДП имеет терапевтическое значение, поскольку позволяет оказывать действие на воспалительные процессы во всем бронхиальном дереве. При клинической разработке ЭМД БДП / ФОРМ продемонстрированы значительные преимущества по сравнению с ЭМД ФОРМ с точки зрения улучшения функции легких и снижения частоты обострений, что подтверждает положительный эффект иГКС в сочетании с ДДБА у пациентов с ХОБЛ. По данным сравнительных исследований других комбинаций иГКС / ДДБА показано, что ЭМД-препарат позволяет достичь клинического эффекта при более низкой дозе иГКС. Показано улучшение функции легких и одышки при назначении ЭМД БДП / ФОРМ, сравнимое с применением других иГКС / ДДБА, при этом отмечалось значительно более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией с салметеролом (САЛМ).

D.Singh et al. (2016) обобщены клинические данные, подтверждающие эффективность ЭМД БДП / ФОРМ при ХОБЛ, отмечено также, что ЭМД БДП / ФОРМ приносит пользу здоровью, сопоставимую с другими комбинациями иГКС / ДДБА при ХОБЛ [12].

В экспериментальных работах на животных изучалось применение комбинированного ЭМД-препарата БДП / ФОРМ на раннем этапе формирования модели ХОБЛ (на этапе острой реакции на повреждение). При профилактическом применении ЭМД БДП / ФОРМ выявлено минимальное повреждение эпителиальных структур ДП под влиянием пневмотоксического воздействия диоксида азота, что способствовало снижению активности нейтрофильного воспаления и сохранению функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия на базальном уровне [13].

Один ингалятор – решение нескольких проблем

Преимущество комбинации иГКС / ДДБА состоит в возможности применения единого ингалятора для осуществления режима поддерживающей и облегчающей терапии (*Maintenance And Reliever Therapy – MART*) иГКС + ФОРМ как для постоянной терапии, так и в качестве ингалятора по потребности для неотложной терапии / купирования приступа БА.

В некоторых странах эта терапия обозначается равнозначным термином «поддерживающая и облегчающая терапия с одним ингалятором» (*Single-inhaler Maintenance And Reliever Therapy – SMART*). Быстрое и продолжительное действие ФОРМ обеспечивает контроль над симптомами БА в течение длительного времени.

Воздействие на разные фармакологические мишени β -адренорецепторов и ГКС способствует синергическому взаимодействию:

- при назначении иГКС увеличивается плотность β_2 -адренорецепторов в ДП, что может компенсировать снижение их количества и, следовательно, предотвратить развитие толерантности к ДДБА;
- ДДБА способствуют ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса, тем самым усиливая противовоспалительную активность иГКС [14].

Уровень контроля над бронхиальной астмой

Однако несмотря на применение современных комбинаций иГКС / ДДБА, у больных с БА не всегда удается достичь приемлемого уровня контроля над заболеванием как в Российской Федерации [15], так и в других странах [16]. Объем используемой терапии при БА определяется не только тяжестью ее течения, но и уровнем контроля.

В Российской Федерации примерно 3–10 % пациентов страдают БА тяжелой формы, также по данным исследования *M.Amelink et al.* (Нидерланды, 2015), тяжелая форма заболевания выявлена примерно у 3,6 % пациентов с БА [17]. Распространенность тяжелой БА и тяжелой рефрактерной БА среди населения стран Африки составила 25,6 и 4,6 % соответственно [18]. Распространенность тяжелой БА в Швеции составила 9,5 % среди пациентов с БА и 1,1 % – среди случайной выборки взрослых [19].

В мае 2024 г. обновлен стратегический отчет Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*) под названием «Глобальная стратегия лечения и профилактики БА» [20]. Согласно GINA, критериями выявления неконтролируемой БА считаются следующие (один или оба пункта):

- плохой контроль над симптомами (частые симптомы, ограничение физической активности, ночные пробуждения из-за БА);
- частые (≥ 2 раз в год) обострения, при которых требуется применение пероральных ГКС, или тяжелые обострения (≥ 1 раза в год), при которых требуется госпитализация.

При лечении БА ставятся следующие цели:

- достижение наилучших долгосрочных результатов для каждого пациента, включая долгосрочный контроль над симптомами БА (минимальные симптомы или их отсутствие, отсутствие нарушений сна из-за БА, сохранение физической активности);
- минимизация риска обострений и долгосрочного риска побочных эффектов терапии.

Для этого используются иГКС, ДДБА, длительно действующие антихолинэргические препараты и их

комбинация, а также антилейкотриеновые препараты и генно-инженерно-биологические препараты, а в случае неэффективности – пероральные ГКС.

По данным ретроспективного исследования *D.Price et al.* (2013) с участием пациентов ($n = 1\,528$) в возрасте 18–80 лет проводилось сравнение в 2 группах клинических и экономических показателей лечения БА в условиях реальной клинической практики. В 1-ю группу были включены пациенты ($n = 1\,147$), продолжающие прием комбинации флутиказона пропионат (ФП) / САЛМ, во 2-ю – лица ($n = 382$), сменившие терапию ФП / САЛМ на ЭМД БДП / формотерола фумарат (ФФ) в эквивалентной или более низкой дозе. Сравнивалась частота обострений БА в течение 1 года наблюдения в обеих группах [21]. Эффект от приема ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ не уступал таковому ФП / САЛМ (скорректированный коэффициент частоты обострений 1,01 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,74–1,37)). Переход на ЭМД БДП / ФОРМ привел к значительно более высоким ($p < 0,05$) шансам на достижение контроля над БА (отсутствие госпитализаций, связанных с БА, бронхиальных инфекций или необходимости в приеме пероральных ГКС, использовании сальбутамола ≤ 200 мкг в день) и более низкому ежедневному потреблению β_2 -агонистов короткого действия при более низкой ежедневной дозировке иГКС (в среднем 130 мкг в день в эквиваленте ФП; $p < 0,001$). Также отмечено снижение средних расходов на здравоохранение, связанных с БА, на 93,63 фунтов стерлингов на 1 пациента в год ($p < 0,001$). Сделаны выводы о том, что пациентов с БА можно переводить с ФП / САЛМ на ЭМД БДП / ФОРМ в эквивалентной или более низкой дозировке иГКС без снижения клинической эффективности, но при значительном сокращении расходов.

M.Corradi et al. (2016) опубликованы результаты 12-недельного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах, целью которого являлось сравнение высокодозного ЭМД БДП / ФОРМ 200 / 6 мкг (по 2 вдоха 2 раза в день) с БДП в дозе 100 мкг (по 4 вдоха 2 раза в день) у пациентов с БА, состояние которых не контролировалось средними и высокими дозами иГКС в сочетании с ДДБА [22]. В обеих группах общая суточная доза БДП составляла 800 мкг, ФОРМ – 24 мкг. В исследование были включены взрослые пациенты с БА ($n = 376$) в возрасте ≥ 18 лет, у которых объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составлял ≥ 40 и < 80 % от прогнозируемого должного значения, а также лица с подтвержденным положительным тестом на обратимость, определяемым как изменение ОФВ₁ ≥ 12 % и ≥ 200 мл по сравнению с исходным уровнем в течение 30 мин после использования 400 мкг сальбутамола, а также лица с частично контролируемой или неконтролируемой БА (согласно параметрам контроля над БА, указанным в GINA), результаты теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ) у которых составили $> 0,75$ балла, несмотря на предшествующее лечение высокими дозами иГКС в монотерапии (не-ЭМД БДП $> 1\,000$ мкг в день или эквивалент) или

средними дозами иГКС (БДП не-ЭМД 500–1 000 мкг в день или эквивалент) в сочетании с ДДБА. Пациенты были рандомизированы в случае, если их БА не была полностью под контролем к концу 2-недельного вводного периода.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся путем проведения ежедневной утренней пикфлоуметрии, оценки необходимости проведения парентеральной / пероральной терапии ГКС, необходимости визита к врачу из-за обострения БА, госпитализации. Безопасность оценивалась по уровню кортизола плазмы крови, результатам электрокардиографии (ЭКГ), гематологическим показателям и биохимическим анализам крови.

По результатам исследования показана положительная динамика скорректированного среднего изменения ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем за весь период исследования, в период лечения в группе БДП / ФОРМ и отсутствие динамики в группе БДП (18 л / мин (95%-ный ДИ – 12, 24; $p < 0,001$) и –1 л / мин (95%-ный ДИ – (–7), 5; $p = 0,781$) соответственно). Разница в скорректированном среднем изменении по сравнению с исходным уровнем между 2 группами лечения была статистически значимой в пользу группы БДП / ФОРМ (19 л / мин (95%-ный ДИ –10, 27); $p < 0,001$), что указывает на превосходство лечения БДП / ФОРМ по сравнению с БДП.

Среднесуточная вариабельность показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ) в конце периода наблюдения была одинаковой в группах БДП / ФОРМ и БДП (11,6 и 12,1 % соответственно), оба метода лечения привели к снижению вариабельности ПСВ в течение исследования, хотя статистически значимым это было только в группе БДП / ФОРМ.

Средняя потребность в препаратах для купирования симптомов БА была одинаковой в группах БДП / ФОРМ и БДП на начальном этапе (2,7 и 2,9 вдоха в день соответственно) и значительно снизилась в обеих группах к концу периода лечения (1,4 и 1,7 вдохов в день соответственно; $p < 0,001$ по сравнению с начальным этапом).

В целом побочные реакции, связанные с терапией, наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах лечения. В ходе исследования не было выявлено клинически значимых отклонений в гематологических или биохимических показателях крови. По данным ЭКГ, отклонения QTc наблюдались редко и у одинакового числа пациентов в 2 группах лечения (изменение $QTcF$ 30–60 м / с наблюдалось у 7 (3,7 %) и 7 (3,9 %) пациентов в группах БДП / ФОРМ и БДП соответственно).

Таким образом, было доказано, что БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг превосходит БДП в улучшении функции легких при сопоставимых профилях безопасности, в связи с этим его можно рассматривать как эффективное средство лечения взрослых с недостаточно контролируемой БА с помощью высоких доз монотерапии иГКС или средних доз комбинаций иГКС / ДДБА. Сделано заключение о том, что ЭМД БДП / ФОРМ может быть полезен в лечении средне-тяжелой и тяжелой БА.

При изучении частично контролируемой и неконтролируемой БА в Италии с оценкой качества жизни и потребления ресурсов здравоохранения были сделаны выводы о том, что доля пациентов с контролируемой БА была выше в группе лечения ЭМД БДП / ФОРМ, чем в группе пациентов, получавших БУД / ФОРМ. Соотношение шансов контроля над заболеванием было выше у пациентов, получавших ЭМД БДП / ФОРМ, чем у пациентов, получавших комбинации БУД / ФОРМ и флутиказона пропионат (ФЛУ) / САЛМ ($p < 0,012$), улучшение качества жизни было выше у пациентов, получавших комбинации БДП / ФОРМ, по сравнению с БУД / ФОРМ ($p < 0,05$) и ФЛУ / САЛМ ($p < 0,05$) [23].

При проведении фармакоэкономического анализа применения ЭМД-аэрозоля в виде фиксированной комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с другими фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА – БУД / ФОРМ, ФЛУ / САЛМ – исследователями А.М.Куликовым и соавт. (2017) оценивались соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни при лечении фиксированными комбинациями иГКС / ДДБА. Были сделаны выводы о том, что использование БДП / ФОРМ для лечения пациентов, страдающих БА, позволяет достичь большего показателя качества жизни по сравнению с другими комбинациями иГКС / ДДБА. Отмечены также более низкая частота возникновения обострений по сравнению с приемом фиксированной комбинации ФЛУ / САЛМ и увеличение контроля над БА. На основании полученных показателей инкрементального анализа «затраты / полезность» установлено, что в Российской Федерации терапия ЭМД БДП / ФОРМ характеризуется меньшими затратами на 1 пациента за 1 год (30 156 руб.) по сравнению с фиксированной комбинацией БУД / ФОРМ в форме дозированного порошкового ингалятора Турбухалер (31 524 руб.). По данным анализа влияния на бюджет показано, что использование терапии БДП / ФОРМ приведет к экономии бюджетных средств по сравнению с использованием БУД / ФОРМ и ФП / САЛМ при переводе дополнительного числа пациентов (21 %) на ЭМД БДП / ФОРМ [24].

Особенности применения комбинации экстремелкодисперсного препарата беклометазона дипропионат / формотерола fumarat

В Российской Федерации высокодозированный (200 мкг + 6 мкг) препарат БДП / ФОРМ в форме дозированного аэрозоля для ингаляций зарегистрирован в сентябре 2024 г. под торговым наименованием «Фостер» (Къези Фармацевтичи С.п.А., Италия). Препарат показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для базисной терапии БА в следующих случаях:

- если симптомы заболевания недостаточно контролируются приемом иГКС и применяемых «по потребности» короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов;

- если пациент уже получает эффективные поддерживающие дозы иГКС и ДДБА.

Необходимо учитывать, что 100 мкг БДП с ЭМД-размером частиц в препарате БДП / ФОРМ эквивалентны 250 мкг БДП в лекарственных формах с не-ЭМД-размером частиц. Поэтому общая суточная доза БДП, принимаемая в препарате, ниже, чем общая суточная доза БДП, принимаемая в лекарственных формах БДП с не-ЭМД-размером частиц. Это следует принимать во внимание, когда пациент переходит с лекарственной формы БДП с не-ЭМД-размером частиц на ЭМД-препарат БДП / ФОРМ. В этом случае доза БДП должна быть более низкой, и может потребоваться ее дальнейшая коррекция в зависимости от индивидуальной потребности пациента [25].

Согласно недавнему заключению Совета экспертов Российской Федерации, у ряда пациентов с плохим контролем над БА (1 неудачный опыт MART, трудности, связанные с изменением режима терапии, эозинофилия > 300 кл. / мкл), получающих альтернативную терапию иГКС средней дозы, вместо перевода на MART целесообразно рассмотреть увеличение дозы иГКС в составе комбинации иГКС / ДДБА. У пациентов, которые нуждаются в высокодозной терапии, целесообразно рассмотреть назначение высоких доз иГКС при помощи ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ (по 400 / 12 мкг утром и вечером). В этом случае высокая легочная депозиция позволяет в 2–2,5 раза снизить дозы иГКС без ущерба для клинической эффективности [26].

Заключение

Преимущества фиксированной комбинации ингаляционного ЭМД БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг заключаются в возможности усиления терапии иГКС без повышения дозы бронхолитического препарата у пациентов, состояние которых не контролируется предыдущими методами лечения. Продемонстрировано, что при назначении ЭМД-комбинации БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг улучшается функция легких, при этом отмечено положительное влияние на симптомы, использование препаратов экстренной помощи и контроль над БА при приемлемом профиле безопасности, сопоставимым с таковым при приеме высоких доз ФП / САЛМ, благодаря высокой проникающей способности ингалируемых частиц, средний массовый аэродинамический диаметр которых составляет 1,1 мкм, что позволяет проникать в труднодоступные мелкие ДП. В случае высокодозной комбинации большим назначается 800 мкг ЭМД БДП и 24 мкг ФОРМ в сутки. ЭМД комбинация БДП / ФОРМ в дозе 200 / 6 мкг может рассматриваться как эффективное и безопасное средство для лечения пациентов с БА, состояние которых не контролируется должным образом при монотерапии высокими дозами иГКС или средними дозами иГКС в сочетании с ДДБА. Клиническое преимущество комбинации БДП / ФОРМ в сравнении с фиксированной комбинацией иГКС / САЛМ заключается в значительно более быстром начале действия препарата (бронхолитическое действие ФОРМ

наступает в течение 1–3 мин после ингаляции), повышаются также шансы на достижение контроля над БА, снижается ежедневное потребление β_2 -агонистов аденорецепторов короткого действия по сравнению с ФП / САЛМ благодаря малым размерам молекулы БДП / ФОРМ. Соответственно, возможен перевод пациентов с БА с фиксированной комбинации ФП / САЛМ на ЭМД БДП / ФОРМ в эквивалентной или более низкой дозировке иГКС без снижения клинической эффективности, но со значительным сокращением расходов на лечение, что может снизить суммарные (прямые и косвенные) затраты на лечение БА.

Высокодозная ЭМД-комбинация БДП / ФОРМ имеет большое значение в лечении широкого круга пациентов, включая лиц со среднетяжелой, тяжелой формой БА, тяжелой рефрактерной БА, позволяя прицельно усилить противовоспалительную терапию с минимизацией риска побочных эффектов.

Литература

- Virchow J.C. [Asthma – a small airway disease: concepts and evidence]. *Pneumologie*. 2009; 63 (Suppl. 2): 96–101. DOI: 10.1055/s-0029-1214715 (in German).
- Deepak D., Prasad A., Atwal S.S., Agarwal K. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD – The road less travelled. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11: TE01–05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478.
- Baraldo S., Turato G., Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84 (2): 89–97. DOI: 10.1159/000341382.
- Usmani O.S., Barnes P.J. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2012; 44 (2): 146–156. DOI: 10.3109/07853890.2011.585656.
- Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
- van den Berge M., ten Hacken N.H., van der Wiel E., Postma D.S. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: Targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013; 68 (1): 16–26. DOI: 10.1111/all.12062.
- Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
- Switching to CFC-free beclomethasone for asthma. *Drug Ther. Bull.* 2008; 46 (6): 46–48. DOI: 10.1136/dtb.2008.05.0013.
- Vanden Burgt J.A., Busse W.W., Martin R.J. et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1209–1226. DOI: 10.1067/mai.2000.111582.
- Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (4): 379–385. DOI: 10.1089/jam.2005.18.379.
- Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1346–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.12061346.
- Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ. Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/npcrm.2016.30.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Преображенская Т.Н. Эффект применения экстрамелкодисперсной комбинации беклометазон / формотерол на ранней стадии формирования модели ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2022; (2): 16–20. Доступно на: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/945/16-20.pdf>
- Haque R., Hakim A., Moodley T. et al. Inhaled long-acting β_2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1166–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.038.
- Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
- Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
- Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Kirenga B.J., Chakaya J., Yimer G. et al. The burden of severe asthma in sub-Saharan Africa: Findings from the African Severe Asthma Project. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024; 3 (2): 100209. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100209.
- Rönnebjerg L., Axelsson M., Kankaanranta H. et al. Severe asthma in a General Population Study: prevalence and clinical characteristics. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 1105–1115. DOI: 10.2147/JAA.S327659.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 20, 2024].
- Price D., Small I., Haughney J. et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone–salmeterol to extra-fine particle beclomethasone–formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (4): 439–448. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00088.
- Corradi M., Spinola M., Petruzzelli S., Kuna P. High-dose beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10 (5): 492–502. DOI: 10.1177/17534658166654442.
- Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
- Куликов А.Ю., Макарова Е.И. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Фостер® в лечении бронхиальной астмы. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017; 5 (3): 54–63. Доступно на: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/Farmakoekonomicheski_y_analiz_primeneniya_lekarstvennogo_preparata_foster_v_lechenii_bronhial_noy_astmy.pdf
- Общая характеристика лекарственного препарата (ОЖЛП) «Фостер» по данным Реестра ОЖЛП и ЛВ ЕАЭС. Доступно на: www.regmed.ru [Дата обращения: 20.10.24].
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Выбор терапии для пациентов, не достигающих контроля над бронхиальной астмой на базисной терапии средними дозами ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов. Резолюция Совета экспертов. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755.

Поступила: 20.04.25
Принята к печати: 21.05.25

References

- Virchow J.C. [Asthma – a small airway disease: concepts and evidence]. *Pneumologie*. 2009; 63 (Suppl. 2): 96–101. DOI: 10.1055/s-0029-1214715 (in German).
- Deepak D., Prasad A., Atwal S.S., Agarwal K. Recognition of small airways obstruction in asthma and COPD – The road less travelled. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11: TE01–05. DOI: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478.
- Baraldo S., Turato G., Saetta M. Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84 (2): 89–97. DOI: 10.1159/000341382.
- Usmani O.S., Barnes P.J. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Med.* 2012; 44 (2): 146–156. DOI: 10.3109/07853890.2011.585656.

5. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
6. van den Berge M., ten Hacken N.H., van der Wiel E., Postma D.S. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: Targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy.* 2013; 68 (1): 16–26. DOI: 10.1111/all.12062.
7. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
8. Switching to CFC-free beclomethasone for asthma. *Drug Ther. Bull.* 2008; 46 (6): 46–48. DOI: 10.1136/dtb.2008.05.0013.
9. Vanden Burgt J.A., Busse W.W., Martin R.J. et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1209–1226. DOI: 10.1067/mai.2000.111582.
10. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E., Boudreau R.J. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (4): 379–385. DOI: 10.1089/jam.2005.18.379.
11. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1346–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.12061346.
12. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ. Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/nppjcr.2016.30.
13. Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Preobrazhenskaya T.N. [The effect of using an extrafine combination of beclomethasone/formoterol at an early stage of COPD model formation]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2022; (2): 16–20. Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/945/16-20.pdf> (in Russian).
14. Haque R., Hakim A., Moodley T. et al. Inhaled long-acting β_2 agonists enhance glucocorticoid receptor nuclear translocation and efficacy in sputum macrophages in COPD. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1166–1173. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.038.
15. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
16. Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.
17. Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
18. Kirenga B.J., Chakaya J., Yimer G et al. The burden of severe asthma in sub-Saharan Africa: Findings from the African Severe Asthma Project. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024; 3 (2): 100209. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100209.
19. Rönneberg L., Axelsson M., Kankaanranta H. et al. Severe asthma in a General Population Study: prevalence and clinical characteristics. *J. Asthma Allergy.* 2021; 14: 1105–1115. DOI: 10.2147/JAA.S327659.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf [Accessed: October 20, 2024].
21. Price D., Small I., Haughney J. et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone–salmeterol to extra-fine particle beclomethasone–formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (4): 439–448. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00088.
22. Corradi M., Spinola M., Petruzzelli S., Kuna P. High-dose beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10 (5): 492–502. DOI: 10.1177/1753465816654442.
23. Allegra L., Cremonesi G., Girbino G. et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 205–214. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
24. Kulikov A.Yu., Makarova E.I. [Pharmacoeconomic analysis of the use of foster® in the treatment of bronchial asthma]. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika.* 2017; 5 (3): 54–63. Available at: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/Farmakoekonomicheskiy_analiz_primeneniya_lekarstvennogo_preparata_foster_v_lechenii_bronhial_noy_astmy.pdf (in Russian).
25. [General characteristics of the medicinal product (GCMP) “Foster” according to the EAEU Register of GCMP and LV]. Available at: www.regmed.ru [Accessed: October 20, 2024] (in Russian).
26. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [Choice of therapy for patients who do not achieve control over bronchial asthma on basic therapy with medium doses of inhaled glucocorticosteroids/long-acting β_2 -agonists. Resolution of the Expert Council]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (5): 746–755. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-746-755 (in Russian).

Received: April 20, 2025

Accepted for publication: May 21, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Зырянов Сергей Кенсаринвич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, State budgetary Institution of Moscow City “City Clinical Hospital No.24 of the Moscow Health Department”; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university (SPIN-код: 2725-9981; Scopus Author ID: 35796816700; WoS Researcher ID: D-8826-2012; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>)

Строк Алина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; клинический фармаколог Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автоном-

ного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-90-28; e-mail: strok_ab@pfur.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>)

Alina B. Strok, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Clinical Pharmacologist, Russian Children’s Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; tel.: (495) 936-90-28; e-mail: strok_ab@pfur.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 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 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 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; 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 Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Зырянов С.К., Авдеев С.Н. – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Зырянов С.К., Строк А.Б. – написание 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

Zyryanov S.K., Avdeev S.N. – the concept and design of the article, text editing, approval of the final version of the article

Zyryanov S.K., Strok A.B. – writing the text

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

Более 40 лет компания «Къези» помогает людям дышать.

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

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



Кубатай Аскандарович Масуев. К 70-летию со дня рождения

Kubatay A. Masuev. To the 70th birthday



7 апреля 2025 г. Кубатай Аскандарович Масуев – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии Дагестанского государственного медицинского университета (ДГМУ), член РРО, главный внештатный пульмонолог Минздрава Республики Дагестан, главный пульмонолог Минздрава по Северо-Кавказскому федеральному округу (СКФО) – отметил 70-летие со дня рождения.

Кубатай Аскандарович родился 7 апреля 1955 г. в Кулинском районе Республики Дагестан. В 1978 г. с отличием окончил лечебный факультет Дагестанского государственного медицинского института, в 1980 г. – клиническую ординатуру и аспирантуру 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. В 1983 г. под руководством профессора А.Г.Чучалина успешно защитил кандидатскую диссертацию «Гемосорбция в терапии больных с иммунокомплексными поражениями легких», в 1993 г. – докторскую диссертацию «Влияние липидов на гиперреактивность бронхов у больных с обструктивными заболеваниями легких».

В 1994 г. К.А.Масуев был избран профессором кафедры Дагестанской государственной медицинской академии, в 1996 г. – заведующим кафедрой госпитальной терапии № 2, которую возглавляет по настоящее время. В 2000 г. назначен проректором по научной работе, в 2010–2012 гг. занимал должность проректора по учебной работе – первого проректора.

К.А.Масуев проводит большую лечебную, педагогическую и научную работу. Им выпущено более 40 методических пособий, опубликовано свыше 230 научных работ. Под руководством профессора К.А.Масуева выполнены и успешно защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций.

В 1999 г. Кубатай Аскандарович избран членом ERS. Большая роль принадлежит профессору К.А.Масуеву в организации пульмонологической службы в республике: с 2004 г. он является главным внештатным пульмонологом Минздрава Республики Дагестан, а с 2015 г. – главным пульмонологом Минздрава России по СКФО. При непосредственном участии профессора К.А.Масуева ежегодно проводятся межрегиональные конференции по актуальным вопросам пульмонологии, научно-практические конференции для практических врачей районных лечебных объединений, межрегиональные конференции по СКФО, клинические лекции для практических врачей, консультации тяжелых больных в различных стационарах Республики Дагестан. Не прекращает Кубатай Аскандарович и лечебную работу – в республике нет практически ни одного района, куда бы ни выезжал профессор К.А.Масуев для консультаций тяжелых больных.

В 2000 г. за заслуги перед здравоохранением профессору К.А.Масуеву присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан». Во время пандемии коронавирусной инфекции (2019–2022) К.А.Масуев ежедневно проводил десятки телеконсультаций тяжелых пациентов из всех регионов Дагестана и СКФО, много раз лично выезжал во многие районы горного Дагестана. В 2021 г. за самоотверженность и высокий профессионализм указом главы Республики Дагестан профессору К.А.Масуеву присвоено почетное звание «Народный врач Республики Дагестан».

Профессор К.А.Масуев принимает активное участие в работе национальных конгрессов и всероссийских конференций по пульмонологии, является членом редакционных советов журналов «Пульмонология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», редколлегии журнала «Вестник ДГМА».

В 2002–2024 гг. К.А.Масуев являлся председателем Комиссии по вопросам помилования при Председателе Госсовета Республики Дагестан, по итогам работы которой отмечен благодарственными письмами начальника управления Президента Российской Федерации по обеспечению конституционных прав граждан. В 2005 г. награжден орденом Дружбы.

Высокий профессионализм, эрудиция, честность и отзывчивость обеспечили К.А.Масуеву заслуженный авторитет и уважение пациентов, коллег и студентов ДГМУ.

Редколлегия и члены редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Кубатая Аскандаровича с замечательной датой, желают ему здоровья, благополучия и реализации самых смелых планов!

Елена Ивановна Кондратьева. К 65-летию со дня рождения

Elena I. Kondratyeva. To the 65th birthday



2 июня 2025 г. 65-летие отметила д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза и кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова», заместитель директора по научной работе и руководитель Центра наследственных заболеваний легких ГБУЗ МО «НИКИ детства» Елена Ивановна Кондратьева.

В 1984 г. Елена Ивановна с отличием окончила педиатрический факультет Томского медицинского института по специальности «Педиатрия», в 2001 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Клинико-генеалогические и иммунометаболические механизмы формирования сахарного диабета I типа и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации». Многие годы Елена Ивановна занималась научной и преподавательской работой в ведущих медицинских вузах страны.

С 2012 г. научная судьба Елены Ивановны связана с ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова». Здесь она прошла путь от главного научного сотрудника до заведующей научно-клиническим отделом муковисцидоза (МВ), в 2020 г. возглавила кафедру генетики болезней дыхательной системы. Параллельно с научной деятельностью Елена Ивановна активно консультирует пациентов с МВ и другими редкими наследственными

болезнями, проводит очные, выездные и онлайн-консультации, школу для родителей пациентов.

Е.И.Кондратьева является одним из ведущих специалистов в области диагностики и ведения пациентов с МВ и другими наследственными заболеваниями легких. В настоящее время она руководит исследованиями в области генетических аспектов наследственной патологии легких, разработки технологий персонализированной диагностики и терапии.

Под руководством Е.И.Кондратьевой создан российский регистр больных МВ, в 2025 г. — российский регистр больных первичной цилиарной дискинезией (ПЦД).

Е.И.Кондратьева является автором более 540 научных публикаций, 3 монографий и 4 учебных пособий, членом редколлегии авторитетных российских и зарубежных журналов, координатором национального консенсуса по МВ, разработчиком клинических рекомендаций по МВ, ПЦД, целиакии и бронхоэктазам. Под руководством Е.И.Кондратьевой защищены 27 диссертаций, в т. ч. 2 докторские, реализованы 9 научных грантов.

Елена Ивановна является членом РРО, Детского респираторного консенсуса, Российского общества медицинских генетиков, Ассоциации медицинских генетиков, активно участвует в международной научной кооперации — входит в состав Европейского общества по респираторной медицине и МВ, Европейской группы по диагностике МВ, неонатальному скринингу и Европейскому регистру, является председателем оргкомитета Российского регистра пациентов с МВ. Ее доклады неоднократно получали высокую оценку на международных конгрессах и конференциях.

С 2014 г. профессор Е.И.Кондратьева неизменно выступает в качестве организатора и сопредседателя Национальных конгрессов по муковисцидозу и наследственным заболеваниям легких. С 2022 г. реализуется инициированный Еленой Ивановной проект «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только...», охватывающий десятки регионов страны.

Е.И.Кондратьева — член Экспертного совета фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, «Круг добра».

Вклад Елены Ивановны в развитие науки и здравоохранения отмечен благодарностями Минздрава России (2018), медалями Минобрнауки (2021) и Академии наук Узбекистана (2024).

Коллеги и ученики сердечно поздравляют Елену Ивановну с юбилеем и желают здоровья, благополучия и дальнейших достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности!



Инна Григорьевна Даниляк (1931–2005) – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова

Инна Григорьевна Даниляк родилась 21 апреля 1931 г. в Москве в семье служащих. Окончив с золотой медалью школу, поступила в 1-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова. Ее учителями были профессора Б.Б.Коган, А.Л.Мясников, В.Х.Василенко, чьим научным и гуманистическим принципам Инна Григорьевна затем оставалась верна всю жизнь.

После окончания института в 1954 г. И.Г.Даниляк поступила в клиническую ординатуру 1-го ММИ им. И.М.Сеченова, прошла путь от старшего лаборанта до профессора кафедры госпитальной терапии. В этом же коллективе сформировались ее научные интересы.

В 1962 г. Инна Григорьевна защитила кандидатскую диссертацию «Лечение бронхиальной астмы АКТГ и кортикостероидами и некоторые показатели функции коры надпочечников при этом заболевании», в 1985 г. – докторскую диссертацию «Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой». В этой работе И.Г.Даниляк обобщила многолетний опыт лечения больных бронхиальной астмой и предложила алгоритмизированный поэтапный подход к назначению препаратов пациентам в зависимости от тяжести течения и выраженности обострения заболевания. Диссертация была отмечена дипломом Научно-координационного совета по смотрю-конкурсу лучших научных работ 1984 г.

В числе других преподавателей 1-го ММИ им. И.М.Сеченова в течение многих лет И.Г.Даниляк оказывала шефскую помощь практическому здравоохранению, при этом ее блестящий талант педагога и лектора развернулся в полную силу. Инна Григорьевна неоднократно проводила клинические разборы в Тульской областной больнице, сотрудничая с практическими врачами, пользовалась большим уважением местных коллег, со многими из которых долгие годы сохранялись теплые дружеские отношения. Лекции и семинарские занятия Инны Григорьевны по пульмонологии привлекали врачей из различных учреждений Москвы.

Достойный продолжатель школы Б.Б.Когана – И.Г.Даниляк является автором более 400 публикаций научно-практического и учебного характера, а также большого числа учебно-методических пособий для студентов и врачей. В своих пособиях Инна Григорьевна одной из первых в стране предложила использовать принцип алгоритмизации для более успешного освоения процесса диагностики и обучения, подбора адекватной фармакотерапии. Наибольшую известность получили такие работы, как «Бронхоспастический синдром, бронхиальная астма», «Бронхиальная астма (варианты течения и лечения)», «Диагностика бронхиальной астмы и ее лечение», «Бронхообструктивный синдром», монография «Трудный диагноз болезней органов дыхания», отражающая многолетний опыт практической работы автора.

И.Г.Даниляк являлась членом Бюро пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов, стояла у истоков создания Всероссийского общества пульмонологов, была членом его президиума, много лет входила в состав редколлегии журнала «Пульмонология».

Всю жизнь И.Г.Даниляк увлеченно занималась научной работой, была соавтором 2 изобретений и 1 открытия. Награждена бронзовой (1975) и серебряной (1986) медалями ВДНХ СССР. В течение многих лет была бессменным руководителем студенческого научного кружка на кафедре госпитальной терапии, воспитала 11 кандидатов и 2 докторов медицинских наук из разных уголков России и СНГ.

В 1988 г. И.Г.Даниляк была награждена медалью «Ветеран труда», в 1991 г. – знаком «Отличник здравоохранения».

Инна Григорьевна скончалась 20 мая 2005 г., оставив о себе светлую и добрую память в сердцах своих учеников, коллег по кафедре и клинике, многочисленных больных – всех, кто знал ее и имел счастье сотрудничать с ней.