

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 35, № 4, 2025



Вопросы патогенеза и лечения тяжелой бронхиальной астмы

Структура прогрессирующего легочного фиброза

Орфанные заболевания легких





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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию очередной выпуск журнала, посвященный вопросам диагностики и лечения различных бронхолегочных заболеваний.

В ряде статей обсуждаются проблемы лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА), в т. ч. ее тяжелыми формами (ТБА).

Так, в передовой статье *Г.Р.Сергеевой и соавт.* «Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения» по результатам 5-летнего наблюдения показано, что при применении генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) полной клинической ремиссии удается достичь примерно в 3 раза чаще, чем при назначении только базисной терапии. Подчеркивается важность своевременного начала и продолжения ГИБТ при достижении хорошего ответа на лечение у пациентов с ТБА.

Концентрация выдыхаемого оксида азота (FeNO) является надежным биомаркером эозинофильного воспаления дыхательных путей. По результатам исследования *М.А.Мокроносовой и соавт.* «Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота (FeNO) у пациентов с бронхиальной астмой» отмечено, что определение концентрации FeNO — удобный метод оценки Th2-опосредованного воспаления и верификации БА, риска формирования заболевания и его течения во всех возрастных группах, несмотря на имеющиеся различия в пороговых значениях и возможном разбросе показателей.

Одним из важнейших патофизиологических механизмов формирования хронического воспаления в стенке бронхов больных БА является окислительный стресс (ОС). *В.Ч.Нгуен и Д.Г.Солдатовым* в работе «Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» отмечено, что ОС играет важнейшую роль в патогенезе тяжелой БА, способствует хронизации воспаления и ремоделированию дыхательных путей. Особый интерес в комплексной терапии ТБА представляют инновационные методы лечения, направленные на уменьшение выраженности ОС в стенке бронхов, в частности, применение антиоксидантных препаратов, ингаляции медицинских газов, ГИБТ.

Приоритетной задачей при введении пациентов с БА является достижение контроля над заболеванием, при этом остается актуальным вопрос возможности применения современных технологий, в т. ч. телемедицины в реальной клинической практике. По данным клинического наблюдения *К.А.Соловьева и В.А.Капустиной* «Современные возможности дистанционного наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой» показано, что при использовании телемедицинских методов можно оптимизировать контроль над БА и повысить приверженность пациентов лечению.

Среди многочисленных нарушений респираторной функции особое значение придается диагностике и лечению редких заболеваний дыхательных путей.

Киста Хаттори в клинической деятельности врача-пульмонолога — явление очень редкое. Целью работы *Р.Б.Бердникова и соавт.* «Киста Хаттори: обзор литературы и презентация случая» явилось информирование врачей о существовании кисты заднего средостения, особенностях диагностики, клинического течения и вариантах ее лечения, а также демонстрация собственного клинического наблюдения.

Термин «амилоидоз» объединяет группу редких заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. По данным клинического наблюдения *О.В.Фесенко и соавт.* «Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: случай из практики» продемонстрирована прогностическая значимость ранней диагностики этого заболевания, что требует широкого мультидисциплинарного подхода.

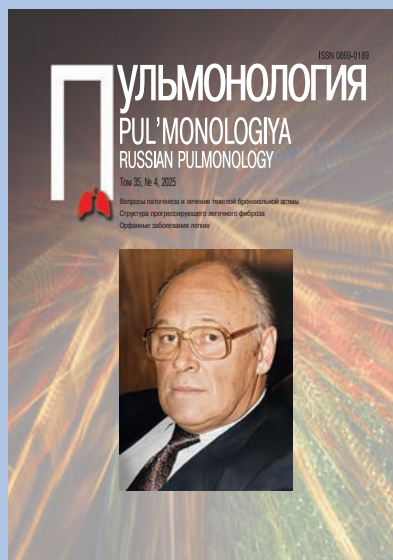
Назначение CFTR-модуляторов пациенткам с муковисцидозом (МВ) во время беременности и влияние этой терапии на здоровье матери и плода активно обсуждаются в международной медицинской литературе. Целью работы *Ы.Ж.Кенжебаевой и соавт.* «Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан» явилось представление первого успешного случая вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ CFTR-модулятором в этой республике.

Целью работы *О.М.Уряшева и соавт.* «Редкие заболевания легких: синдром Вильямса—Кэмпбелла» явилась демонстрация клинического наблюдения редкого заболевания дыхательной системы — синдрома Вильямса—Кэмпбелла (СВК) у мужчины 35 лет, обсуждение вопросов диагностики и лечения этой патологии. Подчеркивается важность формирования настороженности врачей в отношении данного заболевания.

Надеемся, что представленные материалы окажут существенную помощь в Вашей ежедневной клинической практике.

Ответственный секретарь

Д.Г.Солдатов



Алексей Алексеевич Приймак
(1932–2018). 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 – Чувшера Л.В.
Компьютерная верстка – Резниченко А.С.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 01.08.2025
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

Передовая статья

- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А.
Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы
при использовании различных вариантов лечения 467

Оригинальные исследования

- Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Шульженко Л.В.
Структура прогрессирующего легочного фиброза по данным ретроспективного
исследования 476
- Щепихин Е.И., Евдокимова С.А., Бекетова Т.В., Багдасарян Т.Р., Владимиров Н.Н.
Уровень моноцитов периферической крови как биомаркер тяжести легочного
фиброза — неиспользованная возможность общеклинического лабораторного
обследования? 482
- Мокроносова М.А., Конищева А.Ю., Мазурина С.А., Желтикова Т.М.
Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота у пациентов
с бронхиальной астмой 491
- Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В.,
Перельман Ю.М.
Взаимосвязь полиморфизмов рецепторов горького вкуса TAS2R38 с курением,
бронхиальной астмой, функциональными и иммунологическими нарушениями:
исследование «случай — контроль» 500
- Шогенова Л.В.
Эффективность и безопасность ингаляционной терапии термической гелий-
кислородной смесью у пациентов с обострением хронической обструктивной
болезни легких, осложненной гипоксемической и гиперкапнической дыхательной
недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией 511
- Яковлева Е.В., Бородин Е.А., Зубакина С.А., Жилинская К.В., Вдовушкина Е.С.
Туберкулез под «маской» коронавирусной пневмонии в период снижения
пандемии COVID-19 522
- Смердин С.В., Гордеев А.А., Плеханова М.А., Вершинина М.В., Ткачук А.П.,
Мануйлов В.А., Кудряшова А.М., Черепович Б.С., Борисова О.В.
Современная иммунодиагностика туберкулезной инфекции у взрослых 530

Обзоры

- Нгуен В.Ч., Солдатов Д.Г.
Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой 540
- Бердников Р.Б., Андрищенко К.Ю., Заваров Н.С., Петрунина Е.М., Баженов А.В.,
Ромахин А.С.
Киста Хаттори: обзор литературы и презентация случая 553

Заметки из практики

- Кенжебаева Ы.Ж., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Рапильбекова Г.К.,
Иванова-Разумова Т.В., Тулеутаев Е.Т.
Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного
CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан 561
- Фесенко О.В., Ляпкина Н.Б., Осмишина А.Ю., Чернов М.Ю., Романов В.П.,
Фурсов А.Н., Дрозд М.В., Поп В.П.
Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: клиническое наблюдение ... 568

Клиническая фармакология

- Айсанов З.Р., Илюшин Д.Ю.
Фиксированные комбинации бронходилататоров при хронической
обструктивной болезни легких: фокус — на индакатерол / гликопирроний 577

Краткие сообщения

- Мишарин В.М., Никитин П.А.
Профессиональное развитие медицинских работников
(врачей, медицинских сестер) 588
- Нуркаев И.Р., Солдатов Д.Г., Сооронбаев Т.М., Таалайбекова А.Т.
Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция в условиях высокогорья . . 592
- Зурилин Е.А., Николаева Н.А., Воронкова О.О., Мусаева Л.М., Коган Е.А., Рогова Е.Ф.,
Меньшикова И.В., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н.
Клинический случай дифференциальной диагностики полостных образований
легких при ревматоидном артрите 597
- Соловьев К.А., Капустина В.А.
Современные возможности дистанционного наблюдения за пациентами
с бронхиальной астмой 603
- Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Шаханов А.В., Червяков А.Э., Стежкина Е.В.,
Урясьева Ю.Б.
Редкие заболевания легких: синдром Вильямса—Кэмпбелла 608

Юбилей

- Андрей Львович Черняев. К 75-летию со дня рождения 613
- Александр Игоревич Синопальников. К 70-летию со дня рождения 614

Памяти ученого

- Глеб Борисович Федосеев. К 95-летию со дня рождения 615

Contents

Editorial

- Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A.**
Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma. 467

Original studies

- Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Shul'zhenko L.V.**
The structure and gender characteristics of progressive pulmonary fibrosis according to retrospective research 476
- Shchepikhin E.I., Evdokimova S.A., Beketova T.V., Bagdasaryan T.R., Vladimirova N.N.**
Peripheral blood monocyte level as a biomarker of pulmonary fibrosis severity – an unused opportunity for general clinical laboratory testing? 482
- Mokronosova M.A., Konishcheva A.Yu., Mazurina S.A., Zheltikova T.M.**
Age-related differences of the fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with asthma 491
- Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Shelud'ko E.G., Afanasyeva E.Yu., Konev A.V., Perelman Ju.M.**
Association of bitter taste receptor TAS2R38 polymorphisms with smoking, asthma, functional and immunological abnormalities: a case-control study 500
- Shogenova L.V.**
Efficacy and safety of inhalation therapy with thermal helium-oxygen mixture in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic and hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension 511
- Yakovleva E.V., Borodulina E.A., Zubakina S.A., Zhilinskaya K.V., Vdoushkina E.S.**
Tuberculosis under the “mask” of coronavirus pneumonia during the decline of the COVID-19 pandemic 522
- Smerdin S.V., Gordeev A.A., Plekhanova M.A., Vershinina M.V., Tkachuk A.P., Manuylov V.A., Kudryashova A.M., Cherepovich B.S., Borisova O.V.**
Modern immunodiagnostics of tuberculosis infection in adults. 530

Reviews

- Nguyen V.Tr., Soldatov D.G.**
Oxidative stress in patients with severe asthma 540
- Berdnikov R.B., Andryushenko K.A., Zavarov N.S., Petrunina E.M., Bazhenov A.V., Romakhin A.S.**
Cyst of Hattori: literature review and case presentation 553

Clinical cases

- Kenzhebayeva Y.Zh., Mukatova I.Y., Amelina E.L., Rapilbekova G.K., Ivanova-Razumova T.V., Tuleutayev Y.T.**
Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan 561
- Fesenko O.V., Lyapkova N.B., Osminina A.Yu., Chernov M.Yu., Romanov V.P., Fursov A.N., Drozd M.V., Pop V.P.**
Difficulties in diagnosing and treating AL amyloidosis: case from practice. 568

Clinical pharmacology

- Aisanov Z.R., Ilyushin D.Yu.**
Fixed-dose bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol/glycopyrronium. 577

Brief reports

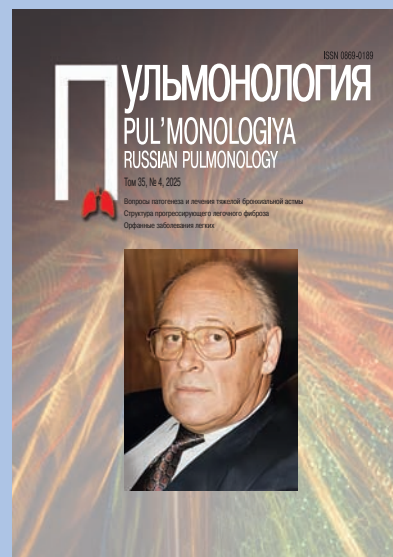
- Misharin V.M., Nikitin P.A.**
Advancing the professional competencies of healthcare professionals: a focus on physicians and nurses 588
- Nurkaev I.R., Soldatov D.G., Sooronbaev T.M., Taalaibekova A.T.**
Arterial stiffness and endothelial dysfunction at high altitude 592
- Zurilin E.A., Nikolaeva N.A., Voronkova O.O., Musaeva L.M., Kogan E.A., Rogova E.F., Menshikova I.V., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N.**
Clinical case of differential diagnosis of lung cavities in rheumatoid arthritis. 597
- Solovov K.A., Kapustina V.A.**
Modern telemonitoring options for patients with asthma 603
- Uryasev O.M., Korshunova L.V., Shakhnov A.V., Chervyakov A.E., Stezhkina E.V., Uryaseva Yu.B.**
Rare lung diseases: Williams – Campbell syndrome. 608

Anniversaries

- Andrey L. Chernyaev. To the 75th birthday 613
- Aleksandr I. Sinopal'nikov. To the 70th birthday. 614

In memory of the scientist

- Gleb B. Fedoseev. To the 95th birthday 615



Aleksey A. Priymak (1932 – 2018).
Photo portrait
Description see 3rd cover page

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

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

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

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

The Publications Office Address

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 01.08.2025

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

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

Члены редакционной коллегии

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

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. 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 ФГБУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

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

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

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

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

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

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

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

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

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief 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 Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения

Г.Р.Сергеева , А.В.Емельянов, Е.В.Лешенкова, А.А.Знахуренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Существуют разные варианты лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), включающие стандартную и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Частота достижения клинической ремиссии (КР) при их использовании у больных ТБА в реальной практике изучена недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка частоты достижения КР у пациентов с ТБА при разных вариантах лечения в ходе длительного наблюдения. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты с ТБА ($n = 138$; 32 % — мужчины; возраст 18–81 год) в течение 5 лет (интервал — 3–6 мес.). Стандартную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты $\pm$ монтелукаст $\pm$ системные глюкокортикоиды (сГКС)) получали 86 больных, у 52 пациентов дополнительно применялась ГИБТ (омализумаб ($n = 10$), меполизумаб / бенрализумаб ($n = 22$), дупилумаб ($n = 20$)). Исследование функции легких выполнялось методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции на спирографе 2120 (Vitalograph, Великобритания). Оценка чувствительности к ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и / или уровней специфических IgE в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan-4100, Великобритания). Контроль над БА и качество жизни пациентов оценивались посредством русскоязычных версий теста по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ). Критериями КР считались следующие: отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение последнего года, частичный / полный контроль над симптомами (оценка по ACQ-5 < 1,5 балла), достижение оптимальной / наилучшей функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 80 % _{дож.} / прирост $ОФВ_1 \geq 100$ мл). Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов пакета прикладных программ Statistica 10. **Результаты.** В ходе 5-летнего наблюдения КР ТБА достигли примерно 20 % получавших ГИБТ пациентов и 7 % применявших стандартную терапию. Наступление КР было ассоциировано с исходно более сохранной функцией легких, отсутствием зависимости от сГКС, редкими обострениями, хорошим контролем над БА и качеством жизни. Доля достигших КР заболевания была выше после 3-го года терапии ГИБТ. **Заключение.** В течение 5 лет КР у пациентов с ТБА при использовании ГИБТ достигается примерно в 3 раза чаще, чем при назначении стандартной терапии. Это подчеркивает важность своевременного начала и продолжения инициированной ГИБТ при хорошем ответе на лечение.

Ключевые слова: клиническая ремиссия, тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных медицинских данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 12.02.20).

© Сергеева Г.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 467–475. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475

Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma

Galina R. Sergeeva , Alexander V. Emelyanov, Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znachurenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Severe asthma (SA) is treated by conventional therapy and biologics. The percentage of patients with SA who achieve clinical remission (CR) in a real clinical practice needs further investigation. **The aim** of this study was to assess the rate of CR in SA patients treated with conventional therapy only or conventional therapy + biologics during 5 years in a single secondary care center. **Methods.** We examined 138 adult outpatients (32% male, aged 18 – 81 years) with SA every 3 – 6 months for 5 years. Eighty-six patients were treated by conventional therapy only and 52 patients additionally received biologics [omalizumab ($n = 10$), mepolizumab/benralizumab ($n = 22$), dupilumab ($n = 20$). Lung function was assessed by spirometry with bronchodilator reversibility test using Spirograph 2120 (Vitalograph, Great Britain). Blood eosinophils (EOS) were measured by impedance methods using an automatic haemoanalyser. Atopic status was determined by positive skin prick-test (> 3 mm) and/or serum specific IgE to common inhalant allergens. Exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescence analyzer (Logan-4100; Logan Research, Rochester, UK). Asthma

control and quality of life were assessed by using the Russian versions of ACQ-5 and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Clinical remission was defined as absence of exacerbations and systemic corticosteroid (SCS) use during previous year, controlled/partially controlled symptoms (mean ACQ-5 < 1,5), and optimal/best lung function ($FEV_1 \geq 80\%$ predicted/ FEV_1 increase ≥ 100 ml). These criteria were assessed every year. Statistical analyses were performed using parametric and non-parametric methods with Statistica 0.0 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** During this 5-year study, CR was reached in about 20% of SA patients additionally treated with biologics and in about 7% of patients who received conventional therapy only. CR was more frequent in patients with preserved baseline lung function, absence of maintenance SCS use, rare exacerbations, better asthma control and quality of life. The number of SA patients who fulfilled CR criteria was higher after 3 years of biologics treatment. **Conclusion.** During 5 years of follow-up, the rate of CR in patients with SA treated with biologics was approximately three times higher compared to those treated with conventional therapy only. It confirms that biologics treatment needs to be started earlier and continued if effective.

Key words: clinical remission, severe asthma, biologics.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding. The study was performed without any sponsorship.

Ethical review. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study and for the use of the obtained medical data. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No.2 dated February 12, 2020).

© Sergeeva G.R. et al., 2025

For citation: Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 467–475 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475

При тяжелом течении бронхиальной астмы (ТБА) применяются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с ≥ 1 контролирующим препаратом, часть пациентов нуждаются в регулярном применении системных ГКС (сГКС) [1]. Несмотря на проводимое лечение, у некоторых пациентов с ТБА развиваются жизнеугрожающие обострения, снижаются функция легких и качество жизни [2].

При использовании ставших доступными в течение последних лет в реальной клинической практике препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) существенно улучшились результаты лечения больных ТБА и появилась возможность достижения клинической ремиссии (КР) заболевания, включающей устранение симптомов и снижение риска обострений заболевания, предотвращение ремоделирования дыхательных путей и нормализацию легочной функции у пациентов с ТБА [3].

В настоящее время активно ведется разработка и уточнение критериев КР. С целью оценки вероятности достижения КР анализируются результаты выполненных клинических исследований (КИ) с ГИБТ и данные реальной практики. Например, при *post-hoc*-анализе КИ бенрализумаба (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) были применены следующие характеристики КР:

- отсутствие обострений и использования сГКС;
- средняя оценка теста по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) $\leq 0,75$ балла;
- повышение предбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 100 мл через 6 или 12 мес.

Через 1 год цели лечения достигли 85 (14,5 %) из 586 пациентов, получавших бенрализумаб, и 48 (7,7 %) из 620 пациентов, получавших плацебо [4].

Выявляются и уточняются предикторы достижения КР. Так, по данным регистра больных ТБА в Великобритании при использовании строгих показаний к назначению ГИБТ установлено, что КР достигали 18,3 % больных ТБА [5]. Вероятность ее достижения была выше при исходно повышенном уровне марке-

ров Т2-воспаления и ниже – у женщин, пациентов с ожирением или при плохом контроле над симптомами [5]. Для больных тяжелой эозинофильной БА (данные австралийского регистра), в течение 1 года получавших лечение меполизумабом, были выделены 3 траектории ответа на препарат:

- 1-я – «ответчики с меньшей потребностью в сГКС»;
- 2-я – «ответчики при БА с поздним началом»;
- 3-я – «хуже отвечающие на лечение и имеющие выраженную обструкцию» [6].

Критериев КР хуже достигали пациенты 3-й траектории (5,7 %), 36,5 % – 1-й траектории ($p < 0,001$) и 25,9 % – 2-й ($p < 0,001$). Для пациентов 1-й траектории предиктором достижения КР была меньшая доза сГКС, для 2-й траектории – более высокий $ОФВ_1$ (% долж.), более высокие КЖ согласно шкале качества жизни с БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ) и доза сГКС, а также наличие назального полипоза [6].

Данных о достижении КР в популяции российских пациентов с ТБА, длительно получающих как стандартную терапию, так и ГИБТ в реальной клинической практике, в настоящее время недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты достижения КР у пациентов с ТБА при разных вариантах лечения в ходе 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации проведено одноцентровое одномоментное проспективное исследование, в которое с января 2018 по январь 2023 г. были включены взрослые пациенты с ТБА ($n = 138$). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 12.02.20).

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в т. ч. аллергический ринит (АР), хронический синусит с полипозом или без полипоза, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях БА (ухудшение симптомов, при котором потребовались незапланированное обращение за медицинской помощью, госпитализация и / или курс сГКС > 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия БА, включающая иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сГКС. Дозы иГКС рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], сГКС — в пересчете на преднизолон (мг). Приверженными терапии считались пациенты, принявшие в течение последнего года ≥ 80 % назначенных доз иГКС.

Пациенты при включении в исследование были распределены на 2 группы (см. таблицу):

- у пациентов 1-й группы ($n = 86$) применялись высокие дозы иГКС / ДДБА $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты, монтелукаст, в некоторых случаях — сГКС;
- больные 2-й группы ($n = 52$) получали аналогичную стандартную терапию, в дополнение к ней — иммунобиологические препараты (омализумаб ($n = 10$), меполизумаб ($n = 10$), бенрализумаб ($n = 12$), дупилумаб ($n = 20$)).

Срок наблюдения за больными составлял до 5 лет. В течение этого времени переключение препаратов ГИБТ состоялось у 9 пациентов. Визиты проводились каждые 3–6 мес.

Критерии включения в исследование:

- наличие БА тяжелого течения [1];
- возраст пациента 18 лет и старше;
- длительность БА ≥ 1 года;
- правильное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- БА легкой и средней тяжести течения;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, в т. ч. потребность в приеме сГКС вследствие других заболеваний, кроме БА;
- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- отказ больного от участия в исследовании.

Всем обследованным выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции и соотношения ОФВ_1 / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) после ингаляции 400 мкг салбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определение индекса массы тела (ИМТ). Качество жизни пациентов и уровень контроля над БА исследовались

при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5).

Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены) осуществлялась с помощью тестов уколом (размер волдыря > 3 мм) и / или уровней специфических IgE в сыворотке крови ($> 0,35$ kU / л; *Phadia AB*, Швеция). Концентрация общего IgE сыворотки крови изучалась методом иммунофлюоресцентного анализа. Количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) измерялся согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) на хемилюминисцентном газоанализаторе *Logan 4100* (Великобритания) у 103 пациентов. Критериями Т2-воспаления считались ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb, а также наличие гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам [1]. Фенотипы ТБА выделялись согласно международным и отечественным рекомендациям [1, 2]. Критериями КР считались следующие:

- отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение 1 года;
- частичный / полный контроль над симптомами (ACQ-5 $< 1,5$ балла);
- достижение оптимальной / наилучшей функции легких ($\text{ОФВ}_1 \geq 80$ %_{долж.} / прирост $\text{ОФВ}_1 \geq 100$ мл) [4, 7].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка 1-го рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных ($n = 138$) представлена в таблице. Показано, что большинство пациентов (68 %) были женского пола, у 65 % выявлена БА аллергического генеза; у 49 % больных в анамнезе отмечено курение. Самым частым (65 %) ингаляционным аллергеном явились клещи домашней пыли. У большинства пациентов отмечен сопутствующий АР (74 %) и хронический риносинусит с полипами или без них (59 %). У 38 (28 %) пациентов диагностирована сопутствующая ХОБЛ.

У пациентов с ТБА исходно был выявлен низкий ОФВ_1 (медиана составила 52 %_{долж.}), у 79 % отмечена фиксированная обструкция дыхательных путей (постбронходилатационное отношение ОФВ_1 / ФЖЕЛ $< 0,7$). У 92 (67 %) больных отмечена положительная

Таблица
Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Table
Characteristics of patients with severe asthma

Характеристика	Тяжелая БА (n = 138)	Стандартная терапия, 1-я группа (n = 86)	Стандартная терапия и ГИБТ, 2-я группа (n = 52)	P_{1-2}
Мужской пол, %	32	28	38	0,302
Возраст, годы	57 (48–64)	59 (52–65)	51 (43–60)	0,002
ИМТ, кг / м ²	28 (25–32)	28 (25–32)	27 (24–32)	0,334
Возраст дебюта БА, годы	39 (25–51)	42 (28–52)	32 (14–46)	0,014
Возраст, когда БА стала тяжелой	51 (41–59)	55 (47–60)	43 (31–53)	< 0,001
Фенотипы БА, %:				
• атопическая	65	66	63	0,784
• аспириновая	23	23	22	0,988
• гормонозависимая	20	13	31	0,010
• с поздним дебютом (≥ 40 лет)	49	56	37	0,031
• с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг / м ²)	36	40	31	0,288
• фиксированная обструкция дыхательных путей	79	87	77	0,128
• в сочетании с ХОБЛ	28	30	23	0,485
Число обострений БА в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	< 0,001
Контроль над БА по ACQ-5, средний балл	2,80 (2,00–3,33)	2,60 (1,83–3,00)	3,00 (2,33–3,80)	0,013
Качество жизни по SGRQ, общий балл	50 (35–63)	49 (35–59)	52 (40–66)	0,150
Стойкая утрата трудоспособности, %	53	57	47	0,366
Курение в настоящем, %	20	24	13	0,223
Курение ранее, %	29	25	34	0,068
ИК, пачко-лет	25 (10–42)	31 (14–45)	22 (9–30)	0,785
Профессиональные вредности, %	30	33	25	0,473
Высшее образование, %	44	41	50	0,376
АР, %	74	72	76	0,722
Атопический дерматит, экзема в детстве, %	17	15	20	0,631
Синусит, %	32	22	48	0,010
Полипоз носа, %	27	26	29	0,751
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , % _{доп.}	52 (42–63)	52 (42–63)	51 (41–63)	0,699
ЭОЗ, кл. / мкл	275 (154–430)	223 (119–378)	346 (240–572)	0,001
FeNO, ppb	24 (12–49)	18 (11–36)	32 (13–63)	0,044
IgE _{общ.} , МЕ / мл	190 (80–346)	178 (58–311)	236 (124–476)	0,129
Количество ингаляций КДБА в сутки исходно, n	4 (3–8)	6 (3–8)	4 (2–6)	0,109
иГКС (БДП), суточная доза, мкг	1264 $\pm$ 45	1157 $\pm$ 42	1442 $\pm$ 92	0,024
Приверженность лечению (прием > 80 % доз иГКС), %	80	78	83	0,641
ДДБА, %	91	88	96	0,447
ДДХАП, %	49	48	52	0,679
иГКС / ДДБА / ДДХАП, %	46	43	50	0,424
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, %	21	14	33	0,008
сГКС, %	20	13	31	0,010
Длительность приема сГКС, годы	6 (3–8)	5 (2–15)	6 (3–8)	0,878
Исходная суточная доза сГКС, мг	14 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	0,767

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия; ИК – индекс курения; АР – аллергический ринит; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЭОЗ – эозинофилы периферической крови; FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; Ig – иммуноглобулины; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДП – беклометазона дипропионат; ДДХАП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); * – дозы ингаляционных глюкокортикостероидов рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат [1], системных глюкокортикостероидов – в пересчете на преднизолон (мг) и представлены в виде M $\pm$ m.

Note: The quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1 – Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile; the qualitative variables are described as absolute and relative frequencies (%); * – doses of inhaled corticosteroids were calculated in micrograms as beclomethasone dipropionate [1], systemic corticosteroids – as prednisolone (mg), and are presented as M $\pm$ m.

проба с бронхолитическим препаратом (прирост ОФВ₁ на 12 % и ≥ 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола).

Все пациенты исходно получали высокие дозы иГКС (в среднем 1 264 мкг по БДП), 28 (20 %) больных регулярно использовали пероральные сГКС. Подавляющее большинство обследованных (96 %), несмотря на проводимую терапию, переносили в среднем 2 обострения БА в год. У 53 % пациентов была стойкая утрата трудоспособности.

Получавшие ГИБТ больные ТБА были моложе, чем получавшие стандартную терапию (см. таблицу). У них заболевание начиналось и приобретало тяжелое течение раньше, чаще выявлялись гормонозависимая БА и хронический риносинусит, отмечались большее количество обострений, более низкий контроль над симптомами, они получали более высокую дозу иГКС и чаще применяли антилейкотриеновые препараты и сГКС.

Различий по полу, длительности БА, частоте атопии, распространенности курения и вредных условий производства, частоте сочетания с ХОБЛ и доли инвалидизированных пациентов между больными, получавшими только стандартную и дополнительную ГИБТ, не выявлено. В обеих группах определялись сопоставимо низкие показатели легочной функции и значительная доля пациентов с неконтролируемым течением БА (средний ACQ-5 $\geq 1,5$ балла).

На рис. 1 представлены доли больных ТБА, получавших разные варианты лечения, у которых удалось достичь КР (по всем 4 критериям) в течение 5-летнего наблюдения. Следует отметить, что исходно ни один из включенных в исследование пациентов не соответствовал всем критериям.

Среди 138 пациентов с ТБА через 1 год КР отмечена у 12 %, через 2 года — у 13 %, через 3 года — у 14 %, через 4 и 5 лет — у 12 % больных. На рис. 1 отчетливо видно, что доля достигших КР была выше среди получавших дополнительно ГИБТ по сравнению с получавшими только стандартную терапию. Значимые отличия отмечены после 3-го года лечения.

На рис. 2 показана динамика числа пациентов с исходно повышенными маркерами Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл; FeNO ≥ 20 ppb) дыхательных путей.

Исходно среди получавших впоследствии дополнительно ГИБТ пациентов с ТБА доли больных с ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл и FeNO ≥ 20 ppb были значимо выше, чем среди получавших только стандартную терапию. В ходе лечения доли больных с ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл не различались между группами, а часть пациентов с FeNO ≥ 20 ppb была значимо ниже у получавших ГИБТ.

С учетом полученных данных об уровнях биомаркеров Т2-воспаления была предпринята попытка оценить доли больных ТБА, у которых была достигнута полная ремиссия (КР и отсутствие повышенных маркеров) (рис. 3).

В течение 1-го года лечения состояния полной ремиссии (КР и нормализации уровней биомаркеров Т2-воспаления) достигли 1,5 % наблюдаемых пациентов с ТБА, через 2 года — 2 %, через 3, 4 и 5 лет — 7 %. Значимые отличия между 1-й и 2-й группой отмечались после 3-го года лечения.

Обсуждение

В течение последних 3 десятилетий целью лечения БА являлось достижение контроля над заболеванием. Появление опции лечения больных ТБА с помощью биологической терапии и невиданные ранее возможности изменения течения болезни позволили рассматривать новую, более амбициозную цель — достижение ремиссии заболевания [3]. В определенной степени это было сделано по аналогии с другими хроническими воспалительными заболеваниями, в лечении которых также применяются сГКС и ГИБТ. Например, при ревматоидном артрите ремиссия является целью терапии с 2010 г. [8].

В настоящее время КР не признана главной целью в международном руководстве Глобальная инициатива по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA), в котором отмечается необходимость

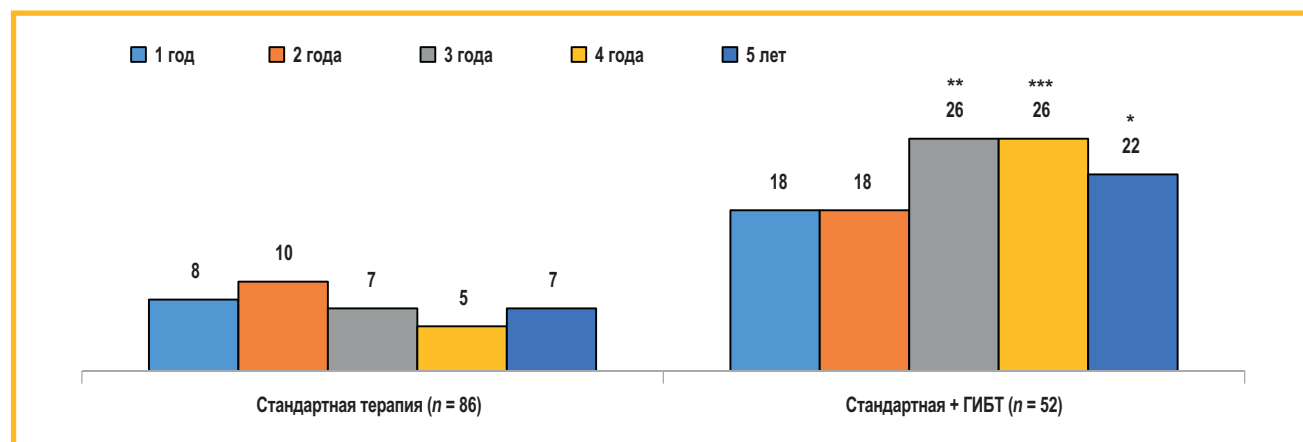


Рис. 1. Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, достигших клинической ремиссии заболевания в ходе 5-летнего наблюдения; % Примечание: ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ для получавших дополнительную генно-инженерную биологическую терапию по сравнению с получавшими только стандартную терапию.

Figure 1. Proportion of patients with severe bronchial asthma who achieved clinical remission during 5-year follow-up; % Note: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ for those who received biologics compared with those who received only standard therapy.

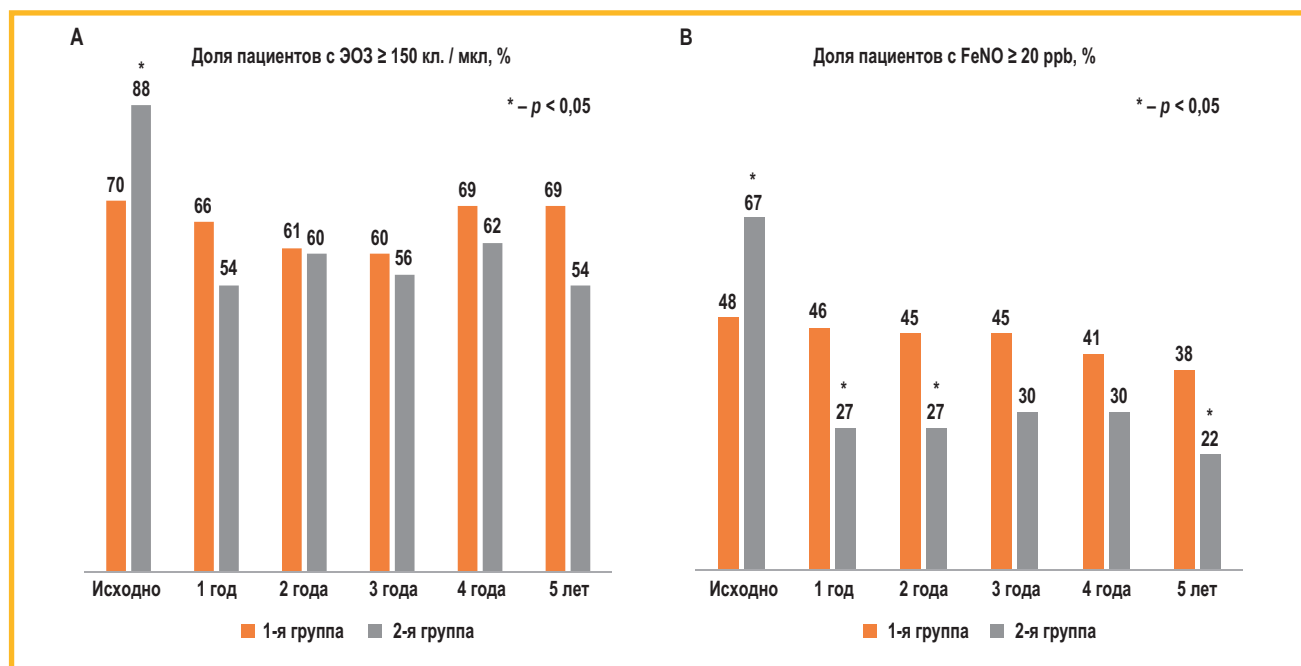


Рис. 2. Динамика числа больных тяжелой бронхиальной астмой с исходно повышенными маркерами Т2-воспаления в течение 5 лет: А – доля пациентов, количество эозинофилов периферической крови у которых составил ≥ 150 кл. / мкл; В – доля пациентов, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у которых составил ≥ 20 ppb; %

Примечание: FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе; * – значимые различия между 1-й и 2-й группой.

Figure 2. Patients with severe asthma with initially elevated markers of T2 inflammation over 5 years: A, proportion of patients with peripheral blood eosinophil count ≥ 150 cells/ μ l; B, proportion of patients with exhaled nitric oxide levels ≥ 20 ppb; %

Note: *, significant differences between the 1st and 2nd groups.

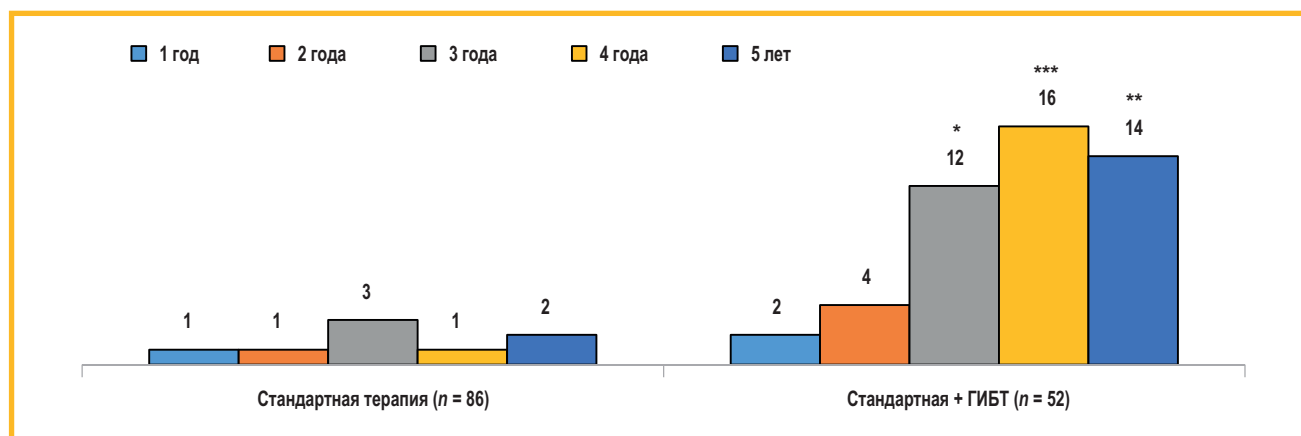


Рис. 3. Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, достигших полной ремиссии заболевания в ходе 5-летнего наблюдения; %

Примечание: ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ для получавших дополнительную генно-инженерную биологическую терапию по сравнению с получавшими только стандартную терапию.

Figure 3. Proportion of patients with severe asthma who achieved complete remission during 5-year follow-up; %

Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$ for those who received biologics compared with those who received only standard therapy.

достижения долгосрочного контроля над симптомами и сохранения нормального уровня активности, минимизации риска обострений, персистирующего ограничения воздушного потока и побочных эффектов [1]. Консенсусом экспертов (Дельфийский процесс) КР определена как отсутствие обострений, оптимизация / стабилизация легочной функции, достижение соглашения между пациентом / врачом в отношении ремиссии, отсутствие использования сГКС как минимум в течение 12 мес. [7]. Полной ремиссией БА предлагается считать нормализацию воспалительных маркеров и (при возможности осуществления) отри-

цательный бронхопровокационный тест [7]. Критерии КР в ряде стран включены в национальные руководства по лечению БА, но сами критерии могут несколько отличаться. Единим являются отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение предшествующего года; отличаются критерии контроля над симптомами (от полного отсутствия симптомов до отсутствия неконтролируемой БА (ACQ-5 $< 1,5$ балла)) и критерии оптимизация / стабилизация легочной функции (от снижения ОФВ₁ ≤ 100 мл от исходного до прироста ОФВ₁ ≥ 100 мл и до достижения ОФВ₁ ≥ 80 % долж.). Консенсусом экспертов США эти

критерии ужесточены, к ним добавлено отсутствие пропущенных рабочих дней, использование ИГКС в низких / средних дозах и потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ≤ 1 раза в месяц [9].

По данным *post-hoc*-анализа ряда клинических исследований препаратов ГИБТ показано, что доля пациентов, достигающих КР, составляет 12–43 %, а различия во многом обусловлены разными применявшимися критериями и выраженной гетерогенностью пациентов. В реальной клинической практике по данным международного регистра пациентов с ТБА из 23 стран ($n = 3\,717$), 20,3 % больных достигли всех 4 критериев КР (отсутствие обострений, потребности в сГКС, частичный / полный контроль над симптомами БА, постбронходилатационный / предбронходилатационный $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%_{\text{долж.}}$) в течение 1 года после инициации ГИБТ [10]. Отношение шансов достижения КР снижалось на 15 % каждые 10 лет течения БА и повышалось при меньших числе обострений в течение 1 года и дозе сГКС, лучшим контроле симптомов и более сохранной функции легких до начала ГИБТ [10]. Таким образом, если ставить целью лечения достижение КР, то не следует откладывать использование ГИБТ у больных ТБА.

В исследовании реальной практики REDES при *post-hoc*-анализе данных пациентов ($n = 318$), выполненном для выявления доли пациентов с тяжелой эозинофильной БА, достигающих КР через 1 год лечения мепозиумабом, продемонстрировано, что цели достигают 30 % больных [11]. В качестве критериев КР в этой работе применены отсутствие потребности в сГКС; отсутствие обострений; оценка с помощью теста по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) ≥ 20 баллов; постбронходилатационный $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%_{\text{долж.}}$. У достигших КР пациентов исходно был выше уровень ЭОЗ, оценки по АСТ и функции легких, меньше зависимость от сГКС и несколько меньше – количество перенесенных обострений в течение предшествующего года. Сделано заключение о том, что КР в клинической практике является реально достижимой целью при лечении больных тяжелой эозинофильной БА [11].

Особенностью представленной работы является длительный (5 лет) срок наблюдения за пациентами с ежегодной оценкой достижения КР, а также оценка достижимости критериев ремиссии у пациентов, получавших только стандартную терапию ТБА, включающую ИГКС / ДДБА $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а в ряде случаев – сГКС. В данной работе часть примененных критериев КР совпадала с использованными в приведенных исследованиях [10, 11]; критерий, касающийся функции легких, был дополнен приростом $\text{ОФВ}_1 \geq 100$ мл по сравнению с исходным [7], поскольку у ряда пациентов с ТБА отмечено длительное течение болезни и, вероятно, состоявшееся ремоделирование дыхательных путей, при котором нормализация функции легких представляется маловероятной.

Характеристика включенных в исследование пациентов (68 % – женщины; медиана возраста – 57 лет;

ИМТ – 28 кг / м²; длительность БА – 19 лет) во многом была сопоставима с данными, представленными в международном регистре (62 % – женщины; медиана возраста – 54 года; ИМТ – 28 кг / м²; длительность БА – 19 лет) [10]; среди больных, принимавших участие в представленном исследовании, несколько реже выявлялась атопия и чаще – анамнез курения. Полученные результаты совпали с данными международного регистра – примерно 1 из 5 пациентов с ТБА, получающих разные препараты ГИБТ (омализумаб, мепозиумаб, бенрализумаб, дупилумаб), достигал КР через 1 год наблюдения.

Обращает на себя внимание, что у 7–8 % применявших только стандартную терапию пациентов с ТБА наблюдалась КР, что можно объяснить оптимизацией терапии, регулярным наблюдением и улучшением комплаенса пациентов при включении в исследование. Сходные данные (7,7 %) для получавших плацебо бенрализумаба пациентов были опубликованы ранее в *post-hoc*-анализе КИ [4]. У обследованных в представленной работе значимые различия по достижению КР между группами пациентов с разными вариантами лечения отмечены через 3 года наблюдения, что подчеркивает важность продолжения иницированной ГИБТ > 1 года при хорошем ответе пациента.

Интересными представляются полученные данные о динамике долей повышенных биомаркеров Т2-воспаления: отмечены значительно более высокие доли пациентов с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл. / мкл исходно у применявших ГИБТ впоследствии и отсутствие различий в дальнейшем между группами с разными вариантами лечения, а доли больных с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb на фоне ГИБТ – стабильно более низкие, чем у применявших только стандартную терапию. Это подтверждает значимость оценки FeNO у пациентов с ТБА в дополнение к рутинно используемому маркеру – абсолютному количеству ЭОЗ. Показано, что более высокий уровень FeNO был ассоциирован с КР у использовавших ГИБТ пациентов с ТБА через 2 ($r = 0,41$), 3 ($r = 0,33$), 4 ($r = 0,43$) года и 5 ($r = 0,33$) лет лечения; для уровней ЭОЗ значимых корреляций не получено. Согласно данным международного регистра больных ТБА, более высокие исходные уровни ЭОЗ, FeNO и их комбинация были связаны с улучшением функции легких в ходе ГИБТ [12].

Для достижения КР имели значение некоторые исходные характеристики пациентов. Так, число обострений ТБА в течение предшествующего года отрицательно коррелировало с достижением КР через 1 год при использовании ГИБТ ($r = -0,67$), что согласуется с данными международного регистра [10]. Иная картина ранее была получена при анализе КИ по применению препаратов ГИБТ: наибольший эффект препаратов (снижение числа обострений БА) отмечался у больных с исходно большим числом обострений – «чем хуже, тем лучше» [13, 14].

С достижением КР были отрицательно связаны (корреляции Спирмена; $p < 0,05$) использование сГКС ($r = -0,30$), неконтролируемые симптомы БА ($\text{ACQ-5} \geq 1,5$ балла) ($r = -0,67$) и более низкое качество жизни согласно общей оценке по SGRQ ($r = -0,41$), а также

величина индекса курения у куривших пациентов ($r = -0,46$). Положительная корреляция с достижением КР для всех больных ТБА отмечена с более высоким образовательным уровнем ($r = 0,18$) и исходно более высоким соотношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($r = 0,17$). Сходным образом, в международном регистре ТБА у пациентов при исходно меньшем числе нарушений отмечены более высокие шансы достижения КР через 1 год лечения препаратами ГИБТ: на каждые 5 % увеличения ОФВ₁ шансы повышались на 29 % и снижались на 41 % с возрастанием суточной дозы сГКС на 5 мг [10]. При *post-hoc*-анализе исследования реальной практики REDES показано, что при лечении меполизумабом более вероятно достигали КР больные БА при исходно лучшем контроле над БА по АСТ, меньшей суточной дозе сГКС и более высоких значениях ОФВ₁ [11].

Заключение

Таким образом, в ходе 5-летнего наблюдения в реальной клинической практике КР достигали примерно 20 % пациентов с ТБА, получавших препараты ГИБТ, и около 7 % — у которых применялась только стандартная терапия. Доля достигших и клинической, и полной ремиссии заболевания была значимо выше после 3 лет терапии, что подчеркивает важность продолжения инициированной ГИБТ при достижении хорошего ответа.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: February 23, 2025].
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
- Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma*. 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- McDowell P.J., McDowell R., Busby J. et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2300819. DOI: 10.1183/13993003.00819-2023.
- Hamada Y., Thomas D., Harvey E.S. et al. Distinct trajectories of treatment response to mepolizumab toward remission in patients with severe eosinophilic asthma. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (1): 2400782. DOI: 10.1183/13993003.00782-2024.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Blaiss M., Oppenheimer J., Corbett M. et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (6): 782–785. DOI: 10.1016/j.anai.2023.08.609.
- Perez-de-Llano L., Scelo G., Tran T.N. et al. Exploring definitions and predictors of severe asthma clinical remission after biologic treatment in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 869–880. DOI: 10.1164/rccm.202311-2192OC.
- Pavord I., Gardiner F., Heaney L.G. et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1150162. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1150162.
- Porsbjerg C.M., Townend J., Bergeron C. et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1361891. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1361891.
- Casale T.B., Chipps B.E., Rosén K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
- Bleecker E.R., Wechsler M.E., FitzGerald J.M. et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018.

Поступила: 11.03.25
Принята к печати: 24.05.25

References

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: February 23, 2025].
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
- Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma*. 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- McDowell P.J., McDowell R., Busby J. et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2300819. DOI: 10.1183/13993003.00819-2023.
- Hamada Y., Thomas D., Harvey E.S. et al. Distinct trajectories of treatment response to mepolizumab toward remission in patients with severe eosinophilic asthma. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (1): 2400782. DOI: 10.1183/13993003.00782-2024.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Blaiss M., Oppenheimer J., Corbett M. et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (6): 782–785. DOI: 10.1016/j.anai.2023.08.609.
- Perez-de-Llano L., Scelo G., Tran T.N. et al. Exploring definitions and predictors of severe asthma clinical remission after biologic treatment in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 869–880. DOI: 10.1164/rccm.202311-2192OC.
- Pavord I., Gardiner F., Heaney L.G. et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1150162. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1150162.
- Porsbjerg C.M., Townend J., Bergeron C. et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1361891. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1361891.
- Casale T.B., Chipps B.E., Rosén K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
- Bleecker E.R., Wechsler M.E., FitzGerald J.M. et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018.

Received: March 11, 2025
Accepted for publication: May 24, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (SPIN-код: 2474-2933; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (SPIN-code: 2474-2933; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (SPIN-код: 8036-2985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexander V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; email: emelav@inbox.ru (SPIN-code: 8036-2985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (SPIN-код: 1078-6570; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (SPIN-code: 1078-6570; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3218-3397>)

Antonina A. Znakhurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3218-3397>)

Участие авторов

Сергеева Г.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

Емельянов А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста

Лешенкова Е.В. — сбор и обработка материала

Знахуренко А.А. — сбор материала

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

Sergeeva G.R. — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical processing, writing the text

Emelyanov A.V. — concept and design of the study, collection and processing of the material, editing the text

Leshenkova E.V. — collection and processing of the material

Znakhurenko 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, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Структура прогрессирующего легочного фиброза по данным ретроспективного исследования

Е.В.Болотова¹, Ю.Г.Юркова^{1,2} , Л.В.Шульженко^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) – группа хронических интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) с общими клинико-функциональными и рентгенологическими характеристиками и неблагоприятным прогнозом. **Целью** исследования явилось изучение структуры и особенностей течения ПЛФ у пациентов с хроническими ИЗЛ. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 463 медицинских карт пациентов с хроническими ИЗЛ в возрасте от 18 до 80 лет за период с января 2020 по декабрь 2023 г. ПЛФ устанавливался на основании критериев диагностики Американского торакального общества (2022). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. **Результаты.** Признаки ПЛФ выявлены у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в 91,1 % случаев, при ИЗЛ, ассоциированном с системной склеродермией, – в 71,4 %; при гиперчувствительном пневмоните (ГП), неспецифической интерстициальной пневмонии и неклассифицируемом ИЗЛ – в 47,5, 44,4 и 31,1 % случаев соответственно. Прогрессирование легочного фиброза при ИЗЛ, ассоциированном с ревматоидным артритом, составило 16,6 %, при саркоидозе – 2,5 %. ПЛФ статистически значимо чаще регистрировался при хроническом ГП у мужчин (60 % у мужчин vs 40,5 % у женщин; $\chi^2 = 3,4$; $p = 0,02$); у женщин – достоверно чаще при неклассифицируемом ИЗЛ (39 % у женщин vs 24,5 % у мужчин; $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,033$). Независимо от пола, пациенты с ПЛФ были старше больных ИЗЛ без признаков ПЛФ ($63,1 \pm 8,7$ года vs $53,8 \pm 17,2$ года; $p = 0,007$). **Заключение.** Признаки ПЛФ выявлены у 32,6 % пациентов с ИЗЛ. Наибольшая частота ПЛФ зарегистрирована в группе ИЛФ и ГП, наименьшая – при саркоидозе легких. Независимо от пола, пациенты с ПЛФ были старше пациентов с ИЗЛ без ПЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий легочный фиброз, частота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22)

© Болотова Е.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Шульженко Л.В. Структура прогрессирующего легочного фиброза по данным ретроспективного исследования. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 476–481. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481

The structure and gender characteristics of progressive pulmonary fibrosis according to retrospective research

Elena V. Bolotova¹, Yulia G. Yurkova^{1,2} , Larisa V. Shul'zhenko^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Progressive pulmonary fibrosis (PLF) is a group of chronic interstitial lung diseases (ILD) that share common clinical, functional and radiological characteristics and have unfavorable prognosis. **The aim** was to study the structure and course of PLF in patients with chronic ILD. **Methods.** A retrospective analysis of 463 medical records of patients with chronic ILD aged 18 to 80 years was carried out for the period from January 2020 to December 2023. PLF was diagnosed based on the criteria of the American Thoracic Society (2022). Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program. **Results.** Signs of PLF were detected in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (ILF) in 91.1% of cases, in patients with ILD associated with systemic scleroderma (SSD) – in 71.4% of cases; in patients with hypersensitive pneumonitis (HP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) and undifferentiated ILD – in 47.5%, 44.4%, and 31.1% of cases, respectively. The progression of pulmonary fibrosis in ILD associated with rheumatoid arthritis (RA) was 16.6%, in sarcoidosis – 2.5%. PLF was statistically significantly more often recorded in men with chronic HP (60% in men vs 40.5% in women; $\chi^2 = 3.4$; $p = 0.02$); and significantly more often in women with unclassified ILD (39% in women vs 24.5% in men; $\chi^2 = 4.2$; $p = 0.033$). Regardless of gender, patients with PLF were older than patients with ILD without signs of PLF (63.1 ± 8.7 years vs 53.8 ± 17.2 years; $p = 0.007$). **Conclusion.** Signs of PLF were detected in 32.6% of patients with ILD. The highest incidence of PLF was recorded in the group with ILF and HP, the lowest in lung sarcoidosis. Regardless of gender, patients with ILD and PLF were older than patients without signs of PLF.

Key words: interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, frequency.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.11 dated September 14, 2022).

© Bolotova E.V. et al., 2025

For citation: Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Shul'zhenko L.V. The structure and gender characteristics of progressive pulmonary fibrosis according to retrospective research. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 476–481 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-476-481

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу патологических процессов, характеризующихся поражением легочной паренхимы [1]. Несмотря на различную этиологию, хронические ИЗЛ с течением времени приобретают схожие черты, патогенез которых обусловлен повышенным фиброобразованием в легочной ткани [2, 3]. Такая форма ИЗЛ в настоящее время именуется ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ПФФ) или прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) [4, 5]. ПЛФ характеризуется развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, что приводит к снижению качества жизни пациентов и ранней смертности [6]. Наиболее распространенными ИЗЛ с ПФФ являются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хронический гиперчувствительный пневмонит (ГП), неклассифицируемые ИЗЛ, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) и ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), такими как системная склеродермия (ССД) и ревматоидный артрит [7].

В настоящее время общепринятые критерии ПЛФ отсутствуют. В официальном руководстве по клинической практике Американского торакального общества (*The American Thoracic Society* — ATS, 2022) ПЛФ определяется при наличии ≥ 2 из 3 следующих критериев:

- усиление респираторных симптомов;
- данные функциональных методов исследования (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\geq 5\%$ и / или диффузионной способности легких по монооксиду углерода $\geq 10\%$ от прогнозируемого);
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в течение 1 года [5].

Вместе с тем данные о распространенности ПЛФ в настоящее время разнородны. Согласно результатам ретроспективных исследований, ПЛФ развивается у 13–40 % больных ИЗЛ в Европе и США; общая распространенность ИЗЛ с ПФФ составила 2,2–20,0 на 100 тыс. в Европе и 28,0 на 100 тыс. — в США [8]. При этом в 18–32 % случаев ИЗЛ, не связанных с ИЛФ, отмечаются признаки ПЛФ [5].

По данным регистра пациентов с ИЗЛ (Иркутск, Россия), признаки ПЛФ отмечены в 22,6 % случаев, а распространенность ПЛФ составила 13,2 на 100 тыс. населения [9, 10]. Изучение структуры ПЛФ является важным фактором для ранней диагностики и своевременного назначения адекватного лечения у пациентов с ИЗЛ.

Целью исследования явилось изучение структуры и особенностей течения ПЛФ у пациентов с ИЗЛ, получающих лечение в пульмонологическом отделении и консультативно-диагностической поликлинике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Материалы и методы

Пульмонологическое отделение и консультативно-диагностическая поликлиника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края являются референтным центром верификации диагноза и ведения пациентов с ИЗЛ в Краснодарском крае (Российская Федерация).

В ретроспективное исследование были включены пациенты с хроническими ИЗЛ в возрасте от 18 до 80 лет. В рамках исследования проведен анализ 463 медицинских карт (формы № 025 / у и № 003-у) за период с января 2020 по декабрь 2023 г. Срок динамического наблюдения составил 1–3 года, проанализированы данные анамнеза, функциональных, рентгенологических и гистологических методов исследования.

Группы сформированы согласно нозологической классификации ИЗЛ:

- 1-я ($n = 45$) — пациенты с ИЛФ;
- 2-я ($n = 122$) — пациенты с ГП;
- 3-я ($n = 90$) — пациенты с неклассифицируемым ИЗЛ;
- 4-я ($n = 18$) — пациенты с НСИП;
- 5-я ($n = 26$) — пациенты с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ассоциированными с ИЗЛ;
- 6-я ($n = 162$) — пациенты с саркоидозом.

Критерии не включения в исследование:

- пациенты с криптогенной organizing пневмонией ($n = 50$) и респираторным бронхиолитом ($n = 28$) ввиду отсутствия признаков ПЛФ.

Диагноз ИЗЛ у всех пациентов установлен на основании рентгенологических методов исследования (КТВР), в случаях морфологической верификации — по данным гистологического исследования легочной ткани ($n = 141$) или медиастинальных лимфатических узлов ($n = 91$).

Признаки фиброзирующих процессов легких по данным КТВР определялись по следующим критериям:

- ретикулярные изменения с преобладанием в субплевральных, базальных отделах легких;
- наличие тракционных бронхо-, бронхиолоэктазов и / или «сотовое легкое».

Оценка респираторных симптомов проводилась по шкале оценки респираторных симптомов (*modified Medical Research Council* – mMRC) и анамнестическим данным, оценка вентиляционной функции легких – по результатам спирометрии.

В соответствии с критериями диагностики ATS (2022), ПЛФ при ИЗЛ устанавливался на основании возникших в течение года 2 из 3 критериев:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от прогнозируемого в течение 1 года;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [5].

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10,0*. Оценка статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частот, долей) проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25-го

и 75-го перцентилей – при непараметрическом. Связи и различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистр включены пациенты с ИЗЛ ($n = 463$: 180 (38,9 %) мужчин и 283 (61,1 %) женщины; средний возраст – $57,8 \pm 14,2$ года ($58,5 \pm 9,3$ года – у мужчин и $55,9 \pm 15,4$ года – у женщин); $p = 0,005$).

Признаки ПЛФ по критериям ATS (2022) выявлены у 151 (32,6 %) пациента из общего числа больных ИЗЛ. ПЛФ развивался чаще у мужчин, чем у женщин (33,3 и 24,5 % соответственно; $\chi^2 = 4,5$, $p = 0,03$). Средний возраст пациентов с ИЗЛ с ПЛФ составил $63,1 \pm 8,7$ года vs $53,8 \pm 17,2$ года у пациентов с ИЗЛ без ПЛФ ($p = 0,007$).

Структура ПЛФ при ИЗЛ представлена на рисунке.

Наибольшая частота ПЛФ (91,1 %) выявлена у пациентов с ИЛФ, в т. ч. у 30 мужчин и 15 женщин ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,03$) (см. рисунок). Средний возраст пациентов составил $66,3 \pm 8,9$ года ($65,8 \pm 9,2$ года – у мужчин и $67 \pm 7,8$ года – у женщин; $p = 0,01$), что является наибольшим показателем по сравнению с другими группами ИЗЛ. Несмотря на то, что ИЛФ представляет собой прогрессирующее заболевание, приводящее к ухудшению вентиляционной функции легких и развитию дыхательной недостаточности, у 4 пациентов из 45 не выявлено признаков ПЛФ. Диагноз ИЛФ в каждом из этих 4 случаев установлен на основании морфологической верификации (признаки обычной интерстициальной пневмонии в биоптатах паренхимы легкого, полученных посредством чрезбронхиальной биопсии либо видеоторакоскопии)

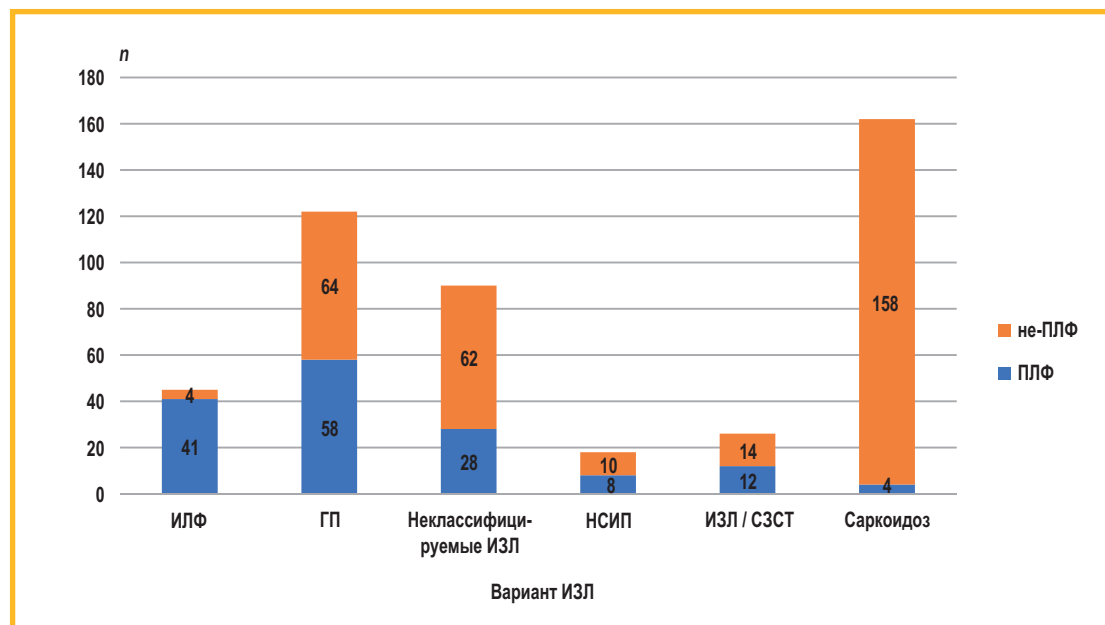


Рисунок. Структура прогрессирующих легочных фиброзов при интерстициальных заболеваниях легких

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; не-ПЛФ – интерстициальные заболевания легких без признаков прогрессирующего легочного фиброза; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ИЗЛ / СЗСТ – интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани.

Figure 1. The structure of progressive pulmonary fibrosis in interstitial lung diseases

и, вероятно, представляет собой медленно прогрессирующее течение данного заболевания.

Частота ПЛФ в группе пациентов с ГП составила 58 (47,5 %) из 122 пациентов. Число женщин с ГП в 2 раза превышало число мужчин (79 и 43 пациентов соответственно). Вместе с тем признаки ПЛФ чаще выявлялись у мужчин (60 % vs 40,5 % у женщин; $\chi^2 = 3,4$; $p = 0,02$). Средний возраст пациентов с ГП составил $59,1 \pm 12,7$ года ($60,6 \pm 9,1$ года — у мужчин и $58,3 \pm 13,1$ года — у женщин; $p = 0,002$); средний возраст при развитии ПЛФ был статистически значимо выше ($62,8 \pm 7,9$ года vs $56,2 \pm 14,1$ года — у лиц без ПФФ; $p = 0,042$) и составил $63,2 \pm 6,9$ года у мужчин и $61,4 \pm 8,5$ года у женщин ($p = 0,04$).

Диагноз неклассифицируемое ИЗЛ установлен у 90 пациентов: 49 мужчин и 41 женщина, средний возраст пациентов — $62,5 \pm 10,4$ года ($62,8 \pm 8,9$ года — у мужчин и $61,1 \pm 11,3$ года — у женщин; $p = 0,006$). Признаки ПЛФ выявлены у $\frac{1}{3}$ пациентов (31,1 %), средний возраст которых составил $64,1 \pm 7,8$ года. В данной группе также выявлены гендерные различия в виде достоверно более высокой частоты ПЛФ у женщин (39 % — у женщин vs 24,5 % — у мужчин; $\chi^2 = 4,2$; $p = 0,033$).

НСИП выявлена у 18 пациентов (16 женщин, 2 мужчин; средний возраст — $63,5 \pm 6,8$ года ($66 \pm 3,8$ года — у мужчин и $62,8 \pm 7,8$ года — у женщин); $p = 0,02$). Признаки ПЛФ выявлены у 8 (44,4 %) пациентов; статистически значимых гендерных различий в частоте развития ПЛФ не выявлено (43,5 % женщин и 50 % мужчин; $p = 0,34$).

Средний возраст пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, составил $62,5 \pm 11,8$ года. Среди пациентов преобладали женщины (11 из 14 пациентов). У пациентов с ССД и наличием признаков обычной интерстициальной пневмонии по данным КТВР в 71,4 % случаев (10 из 14 пациентов) при динамическом наблюдении в течение 2 лет выявлено снижение ФЖЕЛ и усиление респираторных симптомов. Вместе с тем только у 16,6 % пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ревматоидным артритом (2 из 12 пациентов), при динамическом наблюдении выявлены признаки ПЛФ.

Группа пациентов с саркоидозом была наиболее многочисленной ($n = 162$: 49 мужчин, 113 женщин) и самой разнородной по возрасту (средний возраст — $43,6 \pm 15,4$ года у мужчин и $51,7 \pm 19,2$ года у женщин; $p = 0,01$). У большинства пациентов отмечены стабилизация течения заболевания либо фаза обратного развития, и только у 4 (2,5 %) из 162 пациентов выявлены признаки ПЛФ, которые развивались при хроническом рецидивирующем течении.

Таким образом, данные проведенного ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что ПЛФ, помимо ИЛФ, представлен разнородной группой ИЗЛ. Признаки ПЛФ выявлены у большинства (71,4 %) пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, а также у значимого числа пациентов с ГП, НСИП и неклассифицируемым ИЗЛ — 47,5; 44,4 и 31,1 % соответственно.

Минимальная частота ПЛФ зарегистрирована у пациентов с саркоидозом (2,5 %). Несмотря на гендер-

ные различия при определенных нозологиях, при всех формах ИЗЛ пациенты с ПЛФ были значимо старше пациентов с ИЗЛ без признаков прогрессирующего фиброза.

Обсуждение

По результатам анализа структуры ИЗЛ показано, что ПЛФ представляют собой гетерогенную группу заболеваний паренхимы легких, объединенных схожими клинико-функциональными особенностями течения ИЗЛ. Полученные в ретроспективном исследовании данные о частоте ПЛФ у пациентов с ИЗЛ (32,6 %) сопоставимы с данными итальянского исследования структуры ИЗЛ, в котором ПЛФ выявлен у 31 % пациентов с ИЗЛ, а также с результатами проведенных ранее ретроспективных исследований о развитии ПЛФ у 13–40 % больных ИЗЛ в Европе и США [8, 11]. Однако отмечается отличие частоты ПЛФ в сравнении с данными проспективного исследования структуры ИЗЛ, проведенного в Восточной Сибири, которая составила 23 % [10].

Основная доля ПЛФ (138 (91,4 %) из 151 пациента) представлена 3 нозологиями: ГП, ИЛФ и недифференцированным ИЗЛ. Согласно полученным данным, наиболее часто ПЛФ развивался при хроническом течении ГП (47,5 %), что составило 38,4 % всех ИЗЛ ПФФ. Это подтверждает общую тенденцию о главенствующей роли ГП в структуре ПЛФ, которые представлены в исследовании INBUILD, данных ATS (2022) и исследовании распространенности ПФФ в отдельных регионах Российской Федерации [8–10]. Вместе с тем данные о частоте ПЛФ при ГП разнятся в российских и зарубежных исследованиях. По данным регистра ИЗЛ Восточной Сибири, ПЛФ при ГП развивается в 72,7 % случаев, в то время как в канадском регистре легочного фиброза — в 58 % случаев, а по данным исследования INBUILD частота ПЛФ при ГП составила 25,1 % [10, 12, 13]. Выявленные различия позволяют предположить, что дальнейшее изучение развития ПЛФ при ГП представляет собой перспективное направление. Высокая частота ПЛФ при ИЛФ (> 90 %) отображает естественное течение заболевания и определяет весомую долю (27,2 % всех ПЛФ) данного заболевания в структуре ПЛФ; 18,5 % всех ПЛФ представлено недифференцированным ИЗЛ, признаки ПЛФ выявлены в 31,1 % случаев, что определяет необходимость пристального внимания к ведению пациентов данной категории.

Развитие ИЗЛ при ССД обусловлено особенностями патогенеза, при этом требуется активное выявление поражения легких при данной нозологии. В проспективном исследовании структуры ИЗЛ в Восточной Сибири 38,5 % пациентов с ИЗЛ-ССД имели ПЛФ, что сопоставимо с данным других европейских исследований (39 % ИЗЛ) [10, 14, 15]. Высокая частота ПЛФ (71,4 %) у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, обусловлена особенностями настоящего ретроспективного исследования: при стабильном течении ИЗЛ ведение и лечение пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с ССД, осуществляется ревматологами.

Более благоприятно протекает ИЗЛ, ассоциированное с ревматоидным артритом. В отечественных и зарубежных исследованиях признаки ПЛФ определяются менее чем в 20 % случаев [16]. Данные о частоте ПЛФ при НСИП неоднородны, согласно представленным данным, частота ПЛФ составляет 44,4 %, в то время как по данным регистра пациентов Восточной Сибири, ПЛФ при НСИП выявлен лишь в 23,8 % случаев. Значимые различия частоты ПЛФ при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ассоциированных с ИЗЛ и НСИП, вероятно, обусловлены существенно меньшей долей данных нозологий в структуре ПЛФ.

Частота ПЛФ при саркоидозе составила 2,5 %, что сопоставимо с отечественными данными (4,1 %) и отличается от результатов зарубежных исследований, согласно которым, ПЛФ развивается у 10–20 % пациентов с саркоидозом [9, 17, 18].

Несмотря на гендерные различия с преобладанием лиц мужского пола в структуре ИЛФ и ПЛФ при ГП, женщин с ПЛФ — при НСИП, средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 8,7$ года, что отражает тенденцию развития ПЛФ у возрастных пациентов и сопоставимо с данными регистра больных Восточной Сибири [10].

Заключение

Таким образом, по результатам исследования ПЛФ выявлен у $1/3$ пациентов с наиболее распространенными ИЗЛ:

- у больных ИЛФ — в 91,1 % случаев;
- у лиц с хроническим ГП — в 47,5 % случаев;
- у пациентов с неклассифицируемым ИЗЛ — в 31,1 % случаев.

Независимо от пола, пациенты с ПЛФ были старше пациентов с ИЗЛ без ПЛФ ($63,1 \pm 8,7$ года vs $53,8 \pm 17,2$ года соответственно; $p = 0,007$).

Отмечено, что для своевременного назначения антифибротической терапии необходимо активное выявление признаков ПЛФ, особенно у пациентов старшего возраста.

Литература

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495.
2. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020; (17): 99–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106.
3. Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
4. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
5. Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.

6. Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
7. Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
8. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
9. 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.
10. Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A., Avdeev S.N. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. *Life (Basel)*. 2023; 13 (1): 212. DOI: 10.3390/life13010212.
11. Faverio P., Piluso M., De Giacomo F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian referral centers. *Respiration*. 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
12. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
13. Hambly N., Farooqi M.M., Dvorkin-Gheva A. et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (4): 2102571. DOI: 10.1183/13993003.02571-2021.
14. Morrisroe K., Hansen D., Stevens W. et al. Progressive pulmonary fibrosis and its impact on survival in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63 (7): 1874–1881. DOI: 10.1093/rheumatology/kead491.
15. Perelas A., Silver R.M., Arrossi A.V., Highland K.B. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (3): 304–320. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30480–30481.
16. Denis A., Henket M., Ernst M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 1024298. DOI: 10.3389/fmed.2022.1024298.
17. Gupta R., Kim J.S., Baughman R.P. An expert overview of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (2): 119–130. DOI: 10.1080/17476348.2023.2183193.
18. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 199–212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011.

Поступила: 26.06.24

Принята к печати: 25.09.24

References

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 473–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495 (in Russian).
2. Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.V. [Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (17): 99–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-99-106 (in Russian).
3. Cottin V., Wollin L., Fischer A. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (151): 180100. DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.
4. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6.
5. Rajan S.K., Cottin V., Dhar R. et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2023; 61 (3): 2103187. DOI: 10.1183/13993003.03187-2021.

6. Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
7. Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N. et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv. Ther.* 2021; 38 (7): 4100–4114. DOI: 10.1007/s12325-021-01786-8.
8. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
9. 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).
10. Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A., Avdeev S.N. Pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis in a prospective registry of interstitial lung diseases in Eastern Siberia. *Life (Basel).* 2023; 13 (1): 212. DOI: 10.3390/life13010212.
11. Faverio P., Piluso M., De Giacomo F. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two Italian referral centers. *Respiration.* 2020; 99 (10): 838–845. DOI: 10.1159/000509556.
12. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
13. Hambly N., Farooqi M.M., Dvorkin-Gheva A. et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (4): 2102571. DOI: 10.1183/13993003.02571-2021.
14. Morrisroe K., Hansen D., Stevens W. et al. Progressive pulmonary fibrosis and its impact on survival in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2024; 63 (7): 1874–1881. DOI: 10.1093/rheumatology/kead491.
15. Perelas A., Silver R.M., Arrossi A.V., Highland K.B. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (3): 304–320. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30480-30481.
16. Denis A., Henket M., Ernst M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 1024298. DOI: 10.3389/fmed.2022.1024298.
17. Gupta R., Kim J.S., Baughman R.P. An expert overview of pulmonary fibrosis in sarcoidosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2023; 17 (2): 119–130. DOI: 10.1080/17476348.2023.2183193.
18. Nunes H., Brillet P.Y., Bernaudin J.F. et al. Fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2024; 45 (1): 199–212. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.08.011.

Received: June 26, 2024

Accepted for publication: September 25, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-код: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of Therapy No.1, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-code: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Юркова Юлия Геннадьевна — аспирант кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Federal

Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, Federal Budgetary Healthcare Institution "Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochupovskiy"; tel.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Шульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-код: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution "Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochupovskiy"; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-code: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Болотова Е.В. — концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование текста

Юркова Ю.Г. — написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, статистическая обработка

Шульженко Л.В. — анализ материала

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

Bolotova E.V. — study concept and design, data analysis, text editing

Yurkova Y.G. — text writing, data collection and analysis, statistical analysis

Shul'zhenko L.V. — data analysis

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

Уровень моноцитов периферической крови как биомаркер тяжести легочного фиброза – неиспользованная возможность общеклинического лабораторного обследования?

Е.И.Щепихин^{1,2} ✉, С.А.Евдокимова³, Т.В.Бекетова³⁻⁵, Т.Р.Багдасарян², Н.Н.Владимирова³

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7, стр. 1
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А
- ⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский политехнический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107023, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

Резюме

Развитие легочного фиброза (ЛФ) и факт его прогрессирования – важнейшие детерминанты прогноза интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Несвоевременность диагностики – глобальная проблема, при решении которой требуется поиск простых и надежных прогностических биомаркеров. **Целью** исследования явилось изучение потенциальной ценности уровня моноцитов периферической крови как биомаркера тяжести ИЗЛ. **Материалы и методы.** Проведено кросс-секционное исследование с участием пациентов с ИЗЛ ($n = 50$). На основании стратификации по шкале GAP ((G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции)) пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу (GAP I) включены пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов по шкале GAP, во 2-ю (GAP II и III) – ≥ 4 баллов; проведены межгрупповые сравнения. Выполнены субанализы для оценки влияния моноцитоза на наличие или отсутствие фиброзных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), уточнения дискриминационной способности моноцитоза в качестве биомаркера тяжести ИЗЛ, а также потенциал точки отсечения (*cut-off*) уровня моноцитов 600 кл. / мкл. **Результаты.** У пациентов с фиброзными изменениями большей тяжести по данным КТ ОГК выявлен больший сывороточный уровень моноцитов, причем отмечена значимая корреляционная связь степени моноцитоза с выраженностью интерстициальных изменений в легких по шкале Warrick. Однако у пациентов, уровень моноцитов у которых был равен или превышал 600 кл. / мкл, отмечается большая степень снижения форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. **Заключение.** В результате проведенного исследования выявлен более высокий уровень моноцитов в периферической крови у пациентов с ИЗЛ большей степени тяжести по шкале GAP, показан дискриминационный потенциал порогового значения уровня моноцитов, равного и превышающего 600 кл. / мкл, при выявлении пациентов с более высокой степенью нарушения вентилиционной способности легких и распространенностью интерстициальных изменений легких. Продолжающееся изучение неинвазивных биомаркеров тяжести ИЗЛ и предикторов прогрессирования ЛФ представляется одной из наиболее актуальных проблем современной респираторной медицины.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, легочная функция, биомаркер, моноциты, моноцитоз, легочный интерстиций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования и публикации статьи.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (протокол № 2 / 2 от 21.02.23). Процедура утверждения протокола проводилась по принципам Хельсинкской конвенции. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

© Щепихин Е.И. и соавт., 2025

Для цитирования: Щепихин Е.И., Евдокимова С.А., Бекетова Т.В., Багдасарян Т.Р., Владимирова Н.Н. Уровень моноцитов периферической крови как биомаркер тяжести легочного фиброза – неиспользованная возможность общеклинического лабораторного обследования? *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 482–490. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-482-490

Peripheral blood monocyte level as a biomarker of pulmonary fibrosis severity – an unused opportunity for general clinical laboratory testing?

Evgeniy I. Shchepikhin^{1,2} ✉, Svetlana A. Evdokimova³, Tatiana V. Beketova^{3–5}, Tatevik R. Bagdasaryan², Nadezhda N. Vladimirova³

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, build. 1, Zdravitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia

³ Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation: ul. Marshala Timoshenko 15, Moscow, 121359, Russia

⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Polytechnic University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Bolshaya Semenovskaya 38, Moscow, 107023, Russia

Abstract

The development of pulmonary fibrosis (PF) and its progression are the most important determinants of the prognosis of interstitial lung diseases (ILD). Late diagnosis is a global problem that necessitates the search for simple and reliable prognostic biomarkers. **The aim** of the study was to investigate the potential value of the level of peripheral blood monocytes as a biomarker of ILD severity. **Methods.** A cross-sectional study was conducted involving patients with ILD ($n = 50$). Based on the stratification by the GAP scale (G – gender, A – Age, P – Physiology (lung function parameters)), the patients were divided into 2 groups: group 1 (GAP I) scored from 0 to 3 points on the GAP scale, group 2 (GAP II and III) scored ≥ 4 points. Intergroup comparisons were performed. Subanalyses were conducted to assess the effect of monocytosis on the presence or absence of fibrotic changes according to chest computed tomography (CT) data, as well as to clarify the discriminatory ability of monocytosis as a biomarker of ILD severity and the potential of the cut-off point of the monocyte level of 600 cells/ μ l. **Results.** Patients with more severe fibrotic changes according to chest CT data showed a higher serum level of monocytes, and a significant correlation was noted between the degree of monocytosis and the severity of interstitial changes in the lungs according to the Warrick scale. However, a greater degree of decrease in forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second was noted in patients whose monocyte level was equal to or exceeded 600 cells/ μ l. **Conclusion.** The study revealed a higher level of monocytes in the peripheral blood of patients with ILD of greater severity according to the GAP scale, and demonstrated the discriminatory potential of the threshold value of the monocyte level equal to and exceeding 600 cells/ μ l in identifying patients with a higher degree of impairment of the pulmonary ventilation capacity and the prevalence of interstitial changes in the lungs. The ongoing study of non-invasive biomarkers of ILD severity and predictors of LF progression seems to be one of the most pressing issues in modern respiratory medicine.

Key words: interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, pulmonary function, biomarker, monocytes, monocytosis, pulmonary interstitium.

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

Funding. The authors declare that there is no external funding for the study and publication.

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, protocol No.2/2 of February 21, 2023. The protocol was approved in accordance with the principles of the Helsinki Convention. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information.

© Bolotova E.V. et al., 2025

For citation: Shchepikhin E.I., Evdokimova S.A., Beketova T.V., Bagdasaryan T.R., Vladimirova N.N. Peripheral blood monocyte level as a biomarker of pulmonary fibrosis severity – an unused opportunity for general clinical laboratory testing? *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 482–490 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-482-490

Общим термином интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) охватывается в крайней степени разнородная группа патологических состояний, которые проявляются развитием воспаления и фиброза на территории легочного интерстиция в различной степени выраженности, причем различными являются не только их этиопатогенез и патофизиология, но и прогноз [1–4]. Самым неблагоприятным течением с драматическим снижением легочной функции характеризуется идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), однако при развитии прогрессирующего легочного фиброза (ЛФ) в рамках естественного течения заболевания (или в условиях неэффективного лечения), ИЗЛ другой этиологии становятся неотличимыми

по прогнозу и траектории снижения легочной функции от ИЛФ [5]. Таким образом, прогноз у пациентов с ИЗЛ определяется именно ЛФ и темпами прогрессирующего фиброобразования.

Эпидемиологические сведения различаются как в силу географических и этнических особенностей, так и по способам получения материала. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории европейского региона составила 33,6–247,4 случая на 10^5 населения, а распространенность ИЗЛ с фибротическим фенотипом в европейских странах колеблется от 26,7 до 236,8 на 10^5 населения, среди которых $\frac{1}{2}$ пациентов соответствуют критериям прогрессирующего ЛФ [6]. Что касается

отечественных данных, то в Российской Федерации с момента появления первых отечественных рекомендаций по ИЛФ (2016) функционировал Национальный регистр, на основании которого были получены предварительные данные о распространенности и заболеваемости ИЛФ в РФ, составляющим 8–12 и 4–7 случаев на 10⁵ населения соответственно. Экстраполируя литературные данные по доле ИЛФ в общей структуре ИЗЛ, возможно с той или иной степенью достоверности представить распространенность ИЗЛ на территории Российской Федерации [7]. Согласно данным литературы, от ¼ до ½ пациентов с ИЗЛ в условиях адекватного лечения и без такового приобретают прогрессирующий фибротический фенотип заболевания, согласно современной терминологии — прогрессирующий ЛФ [6, 8–10]. При прогрессирующем фибротическом ИЗЛ прогноз может улучшиться при условии раннего начала антифибротической терапии, в свою очередь, поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия [11, 12]. Этим и объясняется острая необходимость поиска неинвазивных биологических маркеров для ранней диагностики, оценки тяжести и терапевтического ответа при ИЗЛ, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики.

Одним из основных требований, предъявляемых к биомаркеру и приближающих его внедрение в реальную клиническую практику, является доступность, поэтому поиск биологических маркеров среди показателей, оцениваемых «рутинными» методами, не вызывает удивления. Одним из таких рутинных методов лабораторного исследования является клинический анализ крови — лидер среди используемых лабораторно-инструментальных обследований пациентов любого профиля. По данным одного из мультицентровых ретроспективных исследований выявлено, что повышение как абсолютного, так и относительного количества моноцитов в периферической крови было сопряжено с достоверным снижением выживаемости, а установленное пороговое значение абсолютного числа моноцитов (950 кл. / мкл) было валидировано на большой популяции ($n = 7\,000$) пациентов с ИЛФ [13]. По результатам другого ретроспективного исследования, в котором анализировались данные о пациентах ($n = 2\,067$), принимавших участие в 3 рандомизированных клинических исследованиях (ASCEND, CAPACITY и INSPIRE), установлено, что превышение абсолютного числа моноцитов в периферической крови > 600 кл. / мкл сопряжено со значимым повышением риска прогрессии ЛФ и смертности в течение 1 года. Интересно, что в дальнейшем динамика абсолютного числа моноцитов не оказывала влияния на темпы снижения легочной функции и летальность, а проводимая терапия не влияла на уровень моноцитов [14].

Целью исследования явилось изучение потенциальной ценности уровня моноцитов периферической крови как потенциального биомаркера тяжести и вероятности прогрессии ИЗЛ.

Материалы и методы

Проведено пилотное кросс-секционное исследование с участием пациентов с ИЗЛ ($n = 50$) вне зависимости от нозологической принадлежности, которые находились на обследовании в пульмонологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации и дифференциально-диагностическом отделении Клиники № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2024 г. Нозологическая структура пациентов представлена в табл. 1. Для стратификации пациентов по тяжести заболевания использована шкала GAP (G — Gender (пол), A — Age (возраст), P — Physiology (параметры легочной функции)) [15], согласно которой, пациенты были распределены на 2 группы:

- в 1-ю группу ($n = 26$; GAP I) стратифицированы пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов по шкале GAP;
- во 2-ю группу ($n = 24$; GAP II и III соответственно) стратифицированы пациенты, набравшие ≥ 4 баллов.

У всех пациентов диагноз ИЗЛ установлен на основании анамнестических, клиничко-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических (КТ) данных в ходе мультидисциплинарного обсуждения.

У всех пациентов оценивались параметры легочной функции, выполнялись клинический анализ крови, форсированная спирометрия и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью аппарата MasterScreen

Таблица 1
Нозологическая структура пациентов; n (%)

Table 1
Nosological breakdown of the study sample; n (%)

Нозология	Число пациентов, n (%)
Гиперчувствительный пневмонит	21 (42,0)
ИЗЛ / СЗСТ	6 (12,0)
ИЛФ	8 (16,0)
Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония	1 (2,0)
Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками	5 (10,0)
Криптогенная организирующаяся пневмония	3 (6,0)
Лимфоцитарная пневмония	1 (2,0)
Лекарственно-индуцированное поражение легких	2 (4,0)
Неклассифицирована	1 (2,0)
Хроническая эозинофильная пневмония	2 (4,0)

Примечание. ИЗЛ / СЗСТ — интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани; ИЛФ — идиопатический легочный фиброз.

Body/Diffusion (Jaeger, Германия), КТ органов грудной клетки (ОГК) на аппарате *Somatom Emotion 16* (Siemens, Германия) в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 с при скорости движения стола 5 мм / с и коэффициенте смещения (*Pitch*) 1,5 мм толщина томографического среза составляла 0,6 мм. Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких применялся метод, предложенный J.H. Warrick et al. (1991) [16].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических инструментов *MS Excel* (2016) и программы *StatTech v. 3.1.3* (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения для количественных показателей оценена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Нормально распределенные количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Указывались границы 95%-ного доверительного интервала (*ДИ*). В случае распределения, отличного от нормального, количественные показатели описывались с помощью медианы (*Me*) и квартилей (*Q1–Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Значение 95%-ных *ДИ* было рассчитано по методу Клоппера–Пирсона. Межгрупповое сравнение по нормально распределенному выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивались методом χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления > 10) или критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления < 10). Также определялось и указывалось отношение шансов с 95%-ным *ДИ* (отношение шансов; 95%-ный *ДИ*). При анали-

зе многопольных таблиц сопряженности сравнение долей (%) выполнялось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Также с помощью коэффициента корреляции Пирсона χ^2 определялись направление и теснота корреляционной связи между двумя нормально распределенными количественными показателями. Основные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

Результаты

В результате проведенного анализа установлено, что уровень моноцитов периферической крови в абсолютном значении у пациентов с ИЗЛ и индексом GAP II–III статистически значимо превышал таковой у пациентов группы GAP I (табл. 3).

Также установлено, что у пациентов в группе, соответствующей стратификации GAP II–III, отмечена статистически значимо большая выраженность фиброзных изменений по данным КТ ОГК в сравнении с группой пациентов с индексом GAP I, а именно — большая распространенность тракционных бронхоэктазий и частота встречаемости симптома «сотовое легкое», кроме того, отмечена большая выраженность интерстициальных изменений согласно кумулятивной оценке по шкале J.H. Warrick et al. [16]. Сравнительная оценка изменений на КТ ОГК представлены в табл. 4.

Для оценки взаимосвязи моноцитоза и интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК был проведен субанализ, согласно которому уровень моноцитов периферической крови при наличии тракционных бронхоэктазий и симптома «сотового легкого» был достоверно выше в сравнении с пациентами без соответствующих патологических изменений (табл. 5). Достоверных различий в уровне моноцитов в зависимости от наличия / отсутствия симптома «матово-

Таблица 2
Общая характеристика участников исследования
Table 2
General characteristics of the study participants

Характеристика	GAP I (n = 26)	GAP II–III (n = 24)	p
Возраст, годы, M (SD)	62,08 (11,99)	70,92 (12,40)	0,014*
Длительность заболевания в мес., Me (IQR)	36,00 (12,00; 74,25)	32,38 (6,75; 59,62)	0,502
Одышка (по шкале mMRC), Me (IQR)	2,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 4,00)	< 0,001*
ОФВ ₁ , л, M (SD)	2,11 (0,58)	1,79 (0,69)	0,107
ОФВ ₁ , %, Me (IQR)	82,00 (62,83; 95,72)	70,00 (55,00; 85,00)	0,132
ФЖЕЛ, л, M (SD)	2,50 (0,74)	2,22 (0,86)	0,244
ФЖЕЛ, %, M (SD)	80,18 (23,41)	66,11 (19,39)	0,035*
Индекс Генслера, Me (IQR)	80,37 (74,80; 83,88)	82,00 (74,50; 88,72)	0,141
DL _{CO} , Me (IQR)	56,00 (43,90; 69,00)	27,00 (22,75; 40,00)	< 0,001*
СДЛА, Me (IQR)	26,00 (23,00; 30,00)	45,00 (35,00; 55,00)	< 0,001*
Оценка по шкале Warrick, Me (IQR)	13,00 (11,00; 18,50)	20,00 (16,00; 24,00)	0,003*

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (InterQuartile Range) – интерквартильный размах; Me – медиана; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; * – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: * – statistically significant intergroup differences.

Таблица 3
Результаты анализа уровня моноцитов в зависимости от индекса GAP
Table 3
Results of the analysis of the level of monocytes depending on the GAP index

Показатель	GAP I	GAP II–III	p
Моноциты:			
• абс., 1×10^9 / кл. / мкл, Me (IQR)	0,52 (0,46; 0,59)	0,71 (0,55; 0,80)	< 0,001*
• %, M (SD)	6,62 (2,08)	7,58 (2,78)	0,168

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; * – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: * – statistically significant intergroup differences.

Таблица 4
Сравнительный анализ патологических изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки; n (%)
Table 4
Comparative analysis of pathological changes according to computed tomography data of the chest organs; n (%)

Показатели	Категории	Группа		p
		GAP I	GAP II–III	
Ретикуляции	Есть	26 (100,0)	24 (100,0)	–
Тракционные бронхоэктазии	Нет	14 (53,8)	4 (16,7)	0,008*
	Есть	12 (46,2)	20 (83,3)	
Симптом «матовое стекло»	Нет	3 (11,5)	4 (16,7)	0,697
	Есть	23 (88,5)	20 (83,3)	
Симптом мозаичной плотности	Нет	18 (69,2)	16 (66,7)	1,000
	Есть	8 (30,8)	8 (33,3)	
Симптом «сотовое легкое»	Нет	21 (80,8)	11 (45,8)	0,018*
	Есть	5 (19,2)	13 (54,2)	
Эмфизема	Нет	20 (80,0)	16 (66,7)	0,345
	Есть	5 (20,0)	8 (33,3)	
Оценка по шкале Warrick, Me (IQR), баллы		13,00 (11,00; 18,50)	20,00 (16,00; 24,00)	0,003*

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (InterQuartile Range) – интерквартильный размах; * – статистически достоверные межгрупповые различия;

Note: * – statistically significant intergroup differences.

Таблица 5
Субанализ выраженности фиброзных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в зависимости от уровня моноцитов
Table 5
Subanalysis of the severity of fibrous changes according to computed tomography data of the chest organs depending on the level of monocytes

Показатель	Категория	Моноциты, абс.			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Тракционные бронхоэктазии	Нет	0,52	0,46–0,59	18	0,044*
	Есть	0,66	0,51–0,72	32	
		M ± SD	95%-ный ДИ		
Изменения по типу «сотового легкого»	Нет	0,57 ± 0,19	0,50–0,64	32	0,05*
	Есть	0,69 ± 0,22	0,54–0,76	18	

Примечание: Me – медиана; Q₁–Q₃ – интерквартильный интервал, где Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль; M ± SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; * – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: * – statistically significant intergroup differences.

го стекла» и «мозаичной плотности» не установлено ($p > 0,05$). Также установлена статистически достоверная ($p = 0,008$) корреляционная связь с умеренной теснотой ($\rho = 0,395$) между уровнем моноцитов периферической крови и тяжестью интерстициальных изменений в легких по данным полуколичественной оценки изменений по методу *J.H. Warrick et al.* [16].

Также установлена статистически достоверная ($p = 0,008$) корреляционная связь с умеренной теснотой ($\rho = 0,395$) между уровнем моноцитов периферической крови и тяжестью интерстициальных изменений в легких по данным полуколичественной оценки изменений по методу *J.H. Warrick et al.* [16].

Кроме того, для уточнения дискриминационной способности моноцитоза в качестве биомаркера тяжести ИЗЛ, а также потенциала точки отсечения (*cut-off*) уровня моноцитов в 600 кл. / мкл для совершенствования существующей диагностической модели, включенные в исследование пациенты были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, гендерным характеристикам и длительности заболевания группы:

- у пациентов 1-й группы уровень моноцитов составлял < 600 кл. / мкл;
- у пациентов 2-й группы — ≥ 600 кл. / мкл.

В качестве точки отсечения показатель моноцитоза 600 кл. / мкл избран методом экстраполяции из объединенного анализа исследований ASCEND, CAPACITY и INSPIRE, где уровень моноцитов

> 600 кл. / мкл был сопряжен с достоверным повышением летальности, частоты госпитализаций и темпов прогрессирования ИЗЛ [14].

Установлено достоверно более выраженное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и большая выраженность интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК согласно полуколичественной оценке по шкале *J.H. Warrick et al.* [16]. Снижение ОФВ₁ не сопровождалось снижением индекса Генслера, что свидетельствует о снижении показателя ОФВ₁ пропорционально степени снижения ФЖЕЛ. Результаты межгруппового анализа представлены в табл. 6.

Обсуждение

Продолжающиеся поиски неинвазивных биологических маркеров фиброобразования в целом и прогрессирующего ЛФ — в частности не обошли стороной исследование уровня моноцитов как потенциального маркера тяжести ИЗЛ и предиктора прогрессирующего ЛФ. Так, *M.K.D.Scott et al.* (2019) показана прогностическая роль повышенного уровня моноцитов > 950 кл. / мкл при ИЛФ [13]. Превышение данного порога было сопряжено со значимым повышением риска летальности. В свою очередь, исследователями из Южной Кореи показана предиктивная роль моноцитоза крови при идиопатической неспецифической интер-

Таблица 6
Межгрупповое сравнение клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов
Table 6
Intergroup comparison of clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients

Показатели	Уровень моноцитов периферической крови, кл. / мкл:		p
	< 600	≥ 600	
Возраст, М (SD)	66,52 (10,35)	66,12 (15,19)	
Пол, n (%):			0,914
• мужской	14 (56,0)	12 (48,0)	0,571
• женский	11 (44,0)	13 (52,0)	
Длительность заболевания, Ме (IQR)	36,00 (12,00; 72,00)	32,00 (5,00; 59,50)	0,303
Моноциты, абс., Ме (IQR)	0,48 (0,41; 0,53)	0,71 (0,66; 0,81)	$< 0,001^*$
Моноциты %, Ме (IQR)	6,00 (5,00; 8,00)	7,00 (7,00; 9,00)	0,021*
ОФВ ₁ , л, М (SD)	2,10 (0,63)	1,84 (0,64)	0,176
ОФВ ₁ %, Ме (IQR)	85,00 (68,50; 95,85)	65,50 (53,75; 85,00)	0,026*
ФЖЕЛ, л, М (SD)	2,46 (0,77)	2,29 (0,83)	0,469
ФЖЕЛ %, М (SD)	80,92 (22,94)	66,58 (20,26)	0,030*
Индекс Генслера, М (SD)	80,12 (7,80)	79,73 (8,99)	0,875
DL _{CO} , М (SD)	50,94 (21,15)	42,02 (21,47)	0,168
СДЛА, Ме (IQR)	30,00 (26,50; 37,50)	35,00 (23,00; 51,75)	0,594
Warrick, Ме (IQR)	14,00 (11,00; 20,50)	18,50 (15,50; 24,00)	0,05*

Примечание: М (SD) — среднее арифметическое (стандартное отклонение); Ме — медиана; IQR (*InterQuartile Range*) — интерквартильный размах; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; * — статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: * — statistically significant intergroup differences.

стициальной пневмонии, где при превышении этого показателя > 600 кл. / мкл выявлено значимо большие темпы снижения параметров легочной функции [17]. Патогенетическое обоснование состоит в том, что моноциты являются одним из путей трансдифференцировки в фибробласты, а медикаментозное воздействие на подобный путь (с использованием аналогов пентраксина-2) находилось в объективе исследовательского интереса [18–20]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с большей тяжестью ЛФ (с наличием тракционных бронхоэктазий и изменений по типу «сотовое легкое») отмечается больший сывороточный уровень моноцитов, причем степень моноцитоза имеет значимую корреляционную связь с выраженностью интерстициальных изменений в легких по шкале Warrick. У пациентов, уровень моноцитов у которых составляет ≥ 600 кл. / мкл, отмечается большая степень снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁, кроме того, отмечена большая степень снижения DL_{CO}, однако последнее различие не достигло статистической значимости.

Представленное исследование имеет очевидные ограничения: прежде всего, малый объем выборки и поперечный дизайн исследования. Таким образом, благодаря полученным результатам подтвержден потенциал моноцитоза как биомаркера тяжести ИЗЛ, однако требуется дальнейшее изучение в исследованиях большей мощности реальной клинической ценности данного показателя.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлены более высокий уровень моноцитов в периферической крови у пациентов с ИЗЛ большей степени тяжести по шкале GAP, показан дискриминационный потенциал порогового значения уровня моноцитов — равного и превышающего 600 кл. / мкл — при выявлении пациентов с большей степенью нарушения вентиляционной способности легких и распространенностью интерстициальных изменений в легких.

Продолжающееся изучение неинвазивных биомаркеров тяжести ИЗЛ и предикторов прогрессирования ЛФ представляется одной из наиболее актуальных задач современной респираторной медицины.

Литература

1. Adegunsoye A., Ryerson C.J. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clin. Chest Med.* 2021; 42 (2): 251–261. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.03.002.
2. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.
3. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (6): 631–63. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636.
4. Адамовская Е.Н., Шепихин Е.И., Шмелев Е.И. Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (49): 16–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21.
5. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.

6. Hilberg O., Hoffmann-Vold A.M., Smith V. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (1): 00597–2021. DOI: 10.1183/23120541.00597-2021.
7. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian registry of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 435. DOI: 10.3390/life13020435.
8. Gagliardi M., Berg D.V., Heylen C.E. et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23988. DOI: 10.1038/s41598-021-03481-8.
9. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
10. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
11. Hoyer N., Prior T.S., Bendstrup E., Shaker S.B. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9 (1): e001276. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001276.
12. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 218. DOI: 10.1186/s12890-021-01595-3.
13. Scott M.K.D., Quinn K., Li Q. et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (6): 497–508. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30508-3.
14. Kreuter M., Lee J.S., Tzouveleki A. et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 74–81. DOI: 10.1164/rccm.202003-0669OC.
15. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
16. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (10): 1520–1528.
17. Kim T.H., Kim H.J., Song M.J. et al. Correlation of monocyte counts with clinical outcomes in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2804. DOI: 10.1038/s41598-023-28638-5.
18. Raghu G., Hamblin M.J., Brown A.W. et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 129. DOI: 10.1186/s12931-022-02047-0.
19. Verstovsek S., Manshouri T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (9): 1723–1740. DOI: 10.1084/jem.20160283.
20. Richeldi L., Schiffman C., Behr J. et al. Zimipentraxin alfa for Idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARScape trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (9): 1132–1140. DOI: 10.1164/rccm.202401-0116OC.

Поступила: 14.01.24
Принята к печати: 08.04.25

References

1. Adegunsoye A., Ryerson C.J. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clin. Chest Med.* 2021; 42 (2): 251–261. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.03.002.
2. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.
3. Ananieva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (6): 631–636. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636 (in Russian).
4. Adamovskaya E.N., Shchepikhin E.I., Shmelev E.I. et al. [Interstitial lung diseases and progressive fibrosis: at what stage to put an equal sign]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022; 18 (49): 16–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21 (in Russian).

5. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.
6. Hilberg O., Hoffmann-Vold A.M., Smith V. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (1): 00597-2021. DOI: 10.1183/23120541.00597-2021.
7. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian registry of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 435. DOI: 10.3390/life13020435.
8. Gagliardi M., Berg D.V., Heylen C.E. et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23988. DOI: 10.1038/s41598-021-03481-8.
9. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkin D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
10. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
11. Hoyer N., Prior T.S., Bendstrup E., Shaker S.B. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9 (1): e001276. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001276.
12. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 218. DOI: 10.1186/s12890-021-01595-3.
13. Scott M.K.D., Quinn K., Li Q. et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (6): 497–508. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30508-3.
14. Kreuter M., Lee J.S., Tzouveleakis A. et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 74–81. DOI: 10.1164/rccm.202003-0669OC.
15. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
16. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (10): 1520–1528.
17. Kim T.H., Kim H.J., Song M.J. et al. Correlation of monocyte counts with clinical outcomes in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2804. DOI: 10.1038/s41598-023-28638-5.
18. Raghu G., Hamblin M.J., Brown A.W. et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 129. DOI: 10.1186/s12931-022-02047-0.
19. Verstovsek S., Manshoury T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (9): 1723–1740. DOI: 10.1084/jem.20160283.
20. Richeldi L., Schiffman C., Behr J. et al. Zilpentaxin alfa for Idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARScape trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (9): 1132–1140. DOI: 10.1164/rccm.202401-0116OC.

Received: January 14, 2025

Accepted for publication: April 08, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Щепихин Евгений Игоревич — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; врач-пульмонолог дифференциально-диагностического отделения Клиники № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (977) 457-95-23; e-mail: shhepikhin11@yandex.ru (SPIN-код: 1353-7929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>)

Evgeniy I. Shchepikhin, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; Pulmonologist, Differential Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (977) 457-95-23; e-mail: shhepikhin11@yandex.ru (SPIN-code: 1353-7929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>)

Евдокимова Светлана Анатольевна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (495) 530-09-17; e-mail: evdokimovasa@yandex.ru

Svetlana A. Evdokimova, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; tel.: (495) 530-09-17; e-mail: evdokimovasa@yandex.ru

Бекетова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая отделением ревматологии с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; профессор кафедры инфокогнитивных технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский политехнический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 530-06-61; e-mail: tvbek@rambler.ru (SPIN-код: 7324-1107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>)

Tatiana V. Beketova, Doctor of Medicine, Head of the Rheumatology Department with Nephrology Beds and a Room for Therapy with Genetically Engineered Biological Drugs, Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”; Professor of the Department of Infocognitive Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Polytechnic University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 530-06-61; e-mail: tvbek@rambler.ru (SPIN-code: 7324-1107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>)

Багдасарян Татевик Рафиковна — к. м. н., заведующая Клиникой № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (499) 673-00-11; e-mail: tatev0812@mail.ru (SPIN-код: 6173-3884)

Tatevik R. Bagdasaryan, Candidate of Medicine, Head of 1 Clinics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (499) 673-00-11; e-mail: tatev0812@mail.ru (SPIN-code: 6173-3884)

Владимирова Надежда Николаевна — к. м. н. заместитель главного врача по медицинской части (по терапии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (495) 530-03-95; e-mail: glavcchp@cchp.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>)

Nadezhda N. Vladimirova, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs (Therapy), Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; tel.: (495) 530-03-95; e-mail: glavcchp@cchp.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>)

Владимирова Надежда Николаевна — к. м. н. заместитель главного врача по медицинской части (по терапии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (495) 530-03-95; e-mail: glavcchp@cchp.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>)

Участие авторов

Щепихин Е.И. — постановка проблемы, разработка концепции и методологии исследования, общее руководство всеми этапами проводимого исследования, критический анализ литературы, проведение лабораторных и инструментальных исследований, сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи

Евдокимова С.А. — утверждение концепции и методологии исследования, редактирование текста рукописи

Бекетова Т.В. — участие в разработке концепции и методологии исследования, анализ литературных данных, редактирование и утверждение текста рукописи

Багдасарян Т.Р. — сбор и обработка статистических данных, критический анализ рукописи

Владимирова Н.Н. — анализ литературных данных, участие в разработке методологии исследования, окончательное утверждение рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors Contribution

Shchepikhin E.I. — formulation of the problem, development of the concept and methodology of the study, general management of all stages of the study, critical analysis of the literature, conducting laboratory and instrumental studies, collecting and processing statistical data, interpreting the results of the study, writing the text of the article

Evdokimova S.A. — approval of the concept and methodology of the study, editing the text of the manuscript

Beketova T.V. — participation in the development of the concept and methodology of the study, analysis of literary data, editing and approval of the text of the manuscript

Bagdasaryan T.R. — collection and processing of statistical data, critical analysis of the manuscript

Vladimirova N.N. — analysis of the literature data, participation in the development of the methodology of the study, final approval of the manuscript

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

Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой

М.А. Мокроносова, А.Ю. Конищева, С.А. Мазурина, Т.М. Желтикова ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

Резюме

Концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (*Fractional exhaled nitric oxide concentration* — FeNO) является биомаркером эозинофильного воспаления дыхательных путей (ДП) и служит надежным предиктором эффективности терапии глюкокортикостероидами. **Целью** исследования явилась оценка FeNO у больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести в зависимости от возраста пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 489$) с аллергическими заболеваниями в возрасте 4–68 лет. На основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования у 305 (62 %) пациентов диагностирована БА. Группу сравнения составили 184 (38 %) пациента. Все пациенты были распределены на 7 возрастных групп: до 7 лет, 8–10, 11–14, 15–18, 19–30, 31–55 и 56 лет и старше. Определение FeNO во выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного ручного монитора окиси азота NOBreath (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS). Статистическая обработка количественных данных выполнялась с помощью статистических формул программы *Microsoft Office Excel* 2016 и *Statistica* 10.0. **Результаты.** Установлены возрастные особенности концентрации FeNO у пациентов с БА. Показано, что у детей до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения концентрация FeNO не превышала 35 ppb, у больных БА старше 8 лет — в 2 раза выше, чем в молодом возрасте. У пациентов с БА в возрасте 19–68 лет показатели FeNO были сравнимы, при этом разброс значений FeNO (M; 95%-ный доверительный интервал) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний. Среди взрослых пациентов с БА легкой степени превышение концентрации FeNO выявлялось в 1,6–2 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. У детей при этом наблюдались разнонаправленные тенденции. **Заключение.** Повышенная концентрация FeNO, особенно у маленьких детей, может служить чувствительным биомаркером, отражающим изменения в слизистой оболочке ДП.

Ключевые слова: оксид азота в выдыхаемом воздухе, FeNO, бронхиальная астма, дети, взрослые.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Работа одобрена Локальным советом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выписка из протокола № 8 от 22.11.22).

© Мокроносова М.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Мокроносова М.А., Конищева А.Ю., Мазурина С.А., Желтикова Т.М. Возрастные особенности концентрации выдыхаемого оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 491–499. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-491-499

Age-related differences in the fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with asthma

Marina A. Mokronosova, Anna Yu. Konishcheva, Svetlana A. Mazurina, Tatyana M. Zheltikova ✉

Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Fractional exhaled nitric oxide concentration (FeNO) is a biomarker of eosinophilic airway inflammation and a reliable predictor of corticosteroid therapy. **The aim** was to assess the concentration of FeNO in patients with asthma of different severity, depending on age. **Methods.** Our study involved 489 patients with asthma aged 4 to 68 years. 305 (62%) patients were diagnosed with asthma based on clinical symptoms and laboratory and instrumental diagnostics. The control group included 184 (38%) patients without asthma. All patients were divided into age groups: under 7 years, 8 – 10, 11 – 14, 15 – 18, 19 – 30, 31 – 55 years, and 56 years and older. FeNO level was measured according to the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations using a portable hand-held nitric oxide monitor NOBreath (*Bedfont Scientific Ltd*, UK). Statistical processing of quantitative data was performed using *Microsoft Office Excel* 2016 and *Statistica* 10.0. **Results.** FeNO concentration in patients with asthma was age-related. It did not exceed 35 ppb regardless of the presence of asthma and its severity in children under 7 years of age. FeNO concentration was 2 times higher in patients with asthma over 8 years of age than in the younger patients. FeNO values were comparable in the patients aged 19 – 68 years, while the range of FeNO values (M; 95% CI) in elderly people (over 55 years) was significantly wider, which may be associated with many comorbid factors and concomitant diseases. Elevated FeNO concentrations were detected 1.6 – 2 times less frequently among adult patients with mild asthma than in patients with moderate and severe asthma. The opposite trends were observed in children. **Conclusion.** Elevated FeNO levels in young children can serve as a sensitive biomarker reflecting changes in the respiratory mucosa.

Key words: fractional exhaled nitric oxide (FeNO), bronchial asthma, children, adults.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The work was approved by the Local Ethics Council at the Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Extract from protocol No.8 dated November 22, 2022.

© Mokronosova M.A. et al., 2025

For citation: Mokronosova M.A., Konishcheva A.Yu., Mazurina S.A., Zheltikova T.M. Age-related differences of the fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 491–499 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-491-499

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное хроническое заболевание, которое представляет серьезную угрозу для здоровья более 358 млн человек всех национальностей и возрастных групп, приводя к значительной инвалидизации и являясь второй по значимости причиной смерти среди хронических респираторных заболеваний [1].

Первичная диагностика БА имеет ряд сложностей, поскольку зачастую симптомы неспецифичны, а формирование воспалительного процесса предшествует появлению первых проявлений заболевания, при этом бронхообструкция может быть незаметна и трудно выявляется. У детей дошкольного возраста это особенно затруднительно, поскольку клинические проявления (свистящее дыхание и др.) неспецифичны, а провоцирующие факторы неоднородны [2–4]. Диагностическая ценность функциональных проб и спирометрии может быть ограниченной, особенно у пациентов с БА легкой формы. Выполнение бронхиальной провокации при исследовании функции внешнего дыхания является трудоемким, дорогостоящим и может быть реализовано только в специализированных лабораториях [5, 6].

Эндогенный оксид азота (NO) — газообразная молекула с коротким периодом распада, участвующая в качестве сигнальной молекулы во многих биологических процессах, таких как воспаление, апоптоз и старение. Синтез осуществляется с участием индуцируемого типа NO-синтазы (iNOS), присутствующей в клетках дыхательных путей (ДП), преимущественно макрофагах, нейтрофилах, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, при этом регуляция гена *iNOS* усиливается в ответ на воспаление ДП. Показано, что экспрессия iNOS в эпителиоцитах индуцируется провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1b, -4, -13 [7, 8].

Механизмы сигналинга NO-синтазы имеют общие точки перекреста с путями многих ключевых молекул Th2-воспаления при БА, что позволяет рассматривать концентрацию NO в выдыхаемом воздухе (*Fractional exhaled nitric oxide concentration* — FeNO) наряду с эозинофилами в качестве 2 основных биомаркеров при БА и других воспалительных заболеваниях респираторной системы, связанных с Th2-механизмами [9–11].

Первые данные о возможности оценки данного биомаркера с помощью хемилюминесцентного анализатора были представлены в 1990-х годах [12] и к настоящему времени с усовершенствованием технических аспектов продолжается активное внедрение данной методики в клиническую практику.

Существует строго стандартизированная методика измерения FeNO, описанная в совместных рекомендациях Европейского респираторного общества

(*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS), которые опубликованы и в настоящее время являются стандартом для проведения данной процедуры [13]. Согласно этому документу, а также многим другим регламентирующим документам международных научных сообществ [14, 15] при интерпретации результатов теста на FeNO у здоровых взрослых людей условно нормальным значением считается FeNO < 25 частей на 1 млрд (ppb), а у детей — < 20 ppb. Пороговым значением, подтверждающим диагноз БА, у взрослых принято считать 50 ppb, а у детей — 35 ppb. Промежуточные показатели (25–50 ppb у взрослых и 20–35 ppb — у детей) рекомендуется расценивать с учетом клинической картины и вероятности развития Th2-эозинофильного воспаления в ДП [13, 16, 17]. В рекомендациях указано, что возраст является важным фактором для детей моложе 12 лет. Однако более подробных клинических рекомендаций по уровням FeNO у детей с БА в этом возрасте не существует.

Результаты детекции FeNO не рекомендованы для подтверждения или опровержения диагноза БА изолированно. Тем не менее ведущими международными согласительными документами признается его исключительная значимость для диагностики БА при сочетанном использовании совместно с другими методами или в качестве первоначального скринингового теста [5].

Целью исследования явилась оценка концентрации FeNO у больных БА различной степени тяжести в зависимости от возраста.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 489$) с аллергическими заболеваниями в возрасте 4–68 лет, получавшие лечение в клинко-диагностических центрах Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Общества с ограниченной ответственностью «Центр аллергологии имени Адо А.Д.». Диагноз и степень тяжести БА устанавливалось на основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации (2021) (протокол от 23.06.21).

На основании клинических признаков и данных лабораторно-инструментального обследования у 305 (62 %) пациентов диагностирована БА. Группу сравнения составили 184 (38 %) пациента. Все пациен-

ты были разделены на 7 возрастных групп: до 7 лет, 8–10, 11–14, 15–18, 19–30, 31–55 лет, а также 56 лет и старше.

Критерии включения в исследование:

- отсутствие системной антибактериальной терапии на протяжении предшествующих 3 нед.;
- подписание информированного согласия.

Критерии исключения:

- заболевания и состояния, сопровождающиеся декомпенсацией жизненно важных функций организма.

Определение FeNO во выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного ручного монитора окиси азота NOBreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания).

Измерения проводились при первичном обследовании пациента до выполнения спирометрии и в соответствии с методикой, рекомендованной ATS / ERS. Все обследуемые воздерживались от еды и питья как минимум за 1 ч до исследования. При выполнении процедуры выдоха каждый пациент осуществлял 3 попытки, максимальные значения FeNO принимались за конечный результат.

Работа одобрена Локальным советом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (выписка из протокола № 8 от 22.11.22).

Статистическая обработка количественных данных выполнялась с помощью статистических формул программы *Microsoft Office Excel 2016* и *Statistica 10.0*. Весь числовой ряд предварительно проверялся на подчинение закону нормального распределения. Рассчитывалась средняя арифметическая величина (M), ошибка средней величины (SE) и стандартное (среднеквадратичное) отклонение (SD), на основа-

нии которого определялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ) ($1,96 \cdot SD$). При анализе различий непрерывных данных между 2 группами в зависимости от параметров распределения использовался либо *t*-критерий для независимых выборок, либо *U*-критерий Манна–Уитни. Категориальные данные, полученные в результате подсчета, выражались в процентах, а различия между группами анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость разницы принималась при $p < 0,05$.

Результаты

У 305 (62 %) обследованных пациентов с респираторной аллергией диагностирована БА. Легкое течение заболевания отмечено у 147 (99 детей и 48 взрослых), среднее — у 127 (75 и 52 соответственно) и тяжелое — у 31 (17 и 14 соответственно). У 184 (38 %) пациентов диагноз БА не подтвержден. Эти пациенты составили группу сравнения.

Все пациенты были распределены на следующие возрастные группы:

- дети дошкольного возраста (до 7 лет включительно);
- дети младшего школьного возраста (8–10 лет);
- подростки (11–14 лет);
- юноши и девушки (15–18 лет);
- взрослые молодого возраста (19–30 лет);
- взрослые среднего возраста (31–55 лет);
- пожилые лица (56 лет и старше).

У всех пациентов при первичном обследовании определялась концентрация FeNO. По результатам исследования показано, что частота выявления повышенного уровня FeNO (> 35 ppb — у детей в возрасте 4–14 лет и > 50 ppb — у взрослых в возрасте 15–68 лет) у больных БА значительно (19–47 %) превышала таковую у пациентов группы сравнения. Наименьшее ее значение наблюдалось у детей с БА до 7 лет — 4 (19 %),

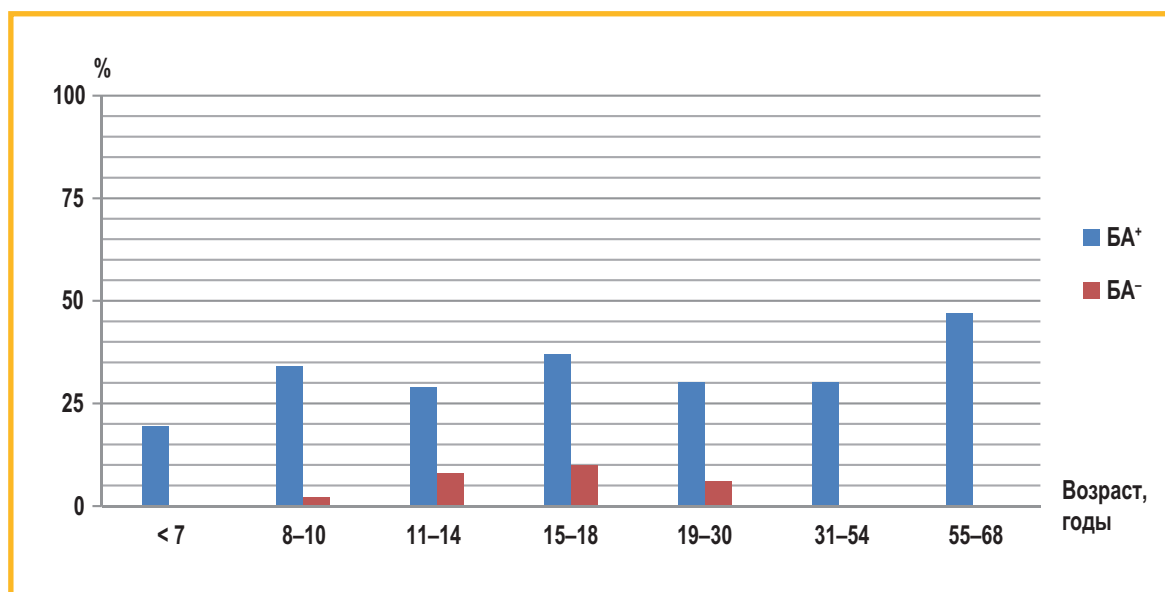


Рис. 1. Частота выявления (%) пациентов с повышенным уровнем концентрации выдыхаемого оксида азота (> 35 ppb — для пациентов 4–14 лет, > 50 ppb — 15–68 лет)

Figure 1. Prevalence (%) of elevated exhaled nitric oxide concentration (> 35 ppb — for patients 4 – 14 years old, > 50 ppb — 15 – 68 years old)

Таблица 1
Концентрация выдыхаемого оксида азота у пациентов с аллергическими заболеваниями различных возрастных групп

Table 1
Fractional exhaled nitric oxide concentration in patients with allergy of different age groups

Возраст, годы	Концентрация FeNO (M ± SE), ppb		Коэффициент превышения	p
	БА ⁺ (n = 305)	БА ⁻ (n = 184)		
< 7	18,40 ± 3,70	9,30 ± 2,10	1,98	0,06
8–10	32,20 ± 3,30	7,90 ± 1,20	3,94	0,00253
11–14	44,00 ± 4,56	14,00 ± 2,80	3,14	0,00528
15–18	43,60 ± 6,16	18,40 ± 5,62	2,36	0,0036
19–30	60,40 ± 12,50	20,40 ± 6,10	2,98	0,001
31–55	47,80 ± 5,17	14,30 ± 1,03	3,34	0,0079
≥ 56	59,20 ± 19,00	12,60 ± 1,56	4,69	0,002

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; БА – бронхиальная астма.

наибольшее – у пожилых лиц – 7 (47 %). В группе сравнения повышенная концентрация FeNO зафиксирована только у больных в возрасте 7–30 лет (с частотой < 10 %) (рис. 1).

Средняя концентрация FeNO у пациентов с БА и группы сравнения представлена в табл. 1. Значения концентрации FeNO у больных БА в 1,98–4,69 раза выше, чем у пациентов без таковой (как у детей, так и взрослых). У детей до 7 лет, вне зависимости от наличия БА, показатели FeNO были сравнимы и не превышали пороговых значений (35 ppb). Средние значения FeNO у пациентов без БА также оказались ниже порогового уровня (35 ppb и 50 ppb соответственно).

У пациентов с БА разброс показателей FeNO имел возрастные особенности (рис. 2). Так, у детей с БА

до 7 лет уровень FeNO был статистически достоверно ниже (в 1,75 ($p = 0,048$); 2,4 ($p = 0,005$) и 2,36 ($p = 0,003$) раза) по сравнению с таковым у детей других возрастных групп (7–10, 11–14 и 15–18 лет соответственно).

У взрослых пациентов с БА показатели FeNO были сопоставимы. Обращает на себя внимание широкий разброс значений FeNO (M; 95%-ный ДИ) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) – от 18 до 100 ppb.

Показано, что встречаемость повышенного содержания FeNO у больных БА различной степени тяжести составляла 10–70 % (рис. 3). При этом среди взрослых пациентов с БА средней и тяжелой степени повышенная концентрация FeNO встречалась в 1,6–3,5 раза чаще, чем среди пациентов с БА легкой степени тя-

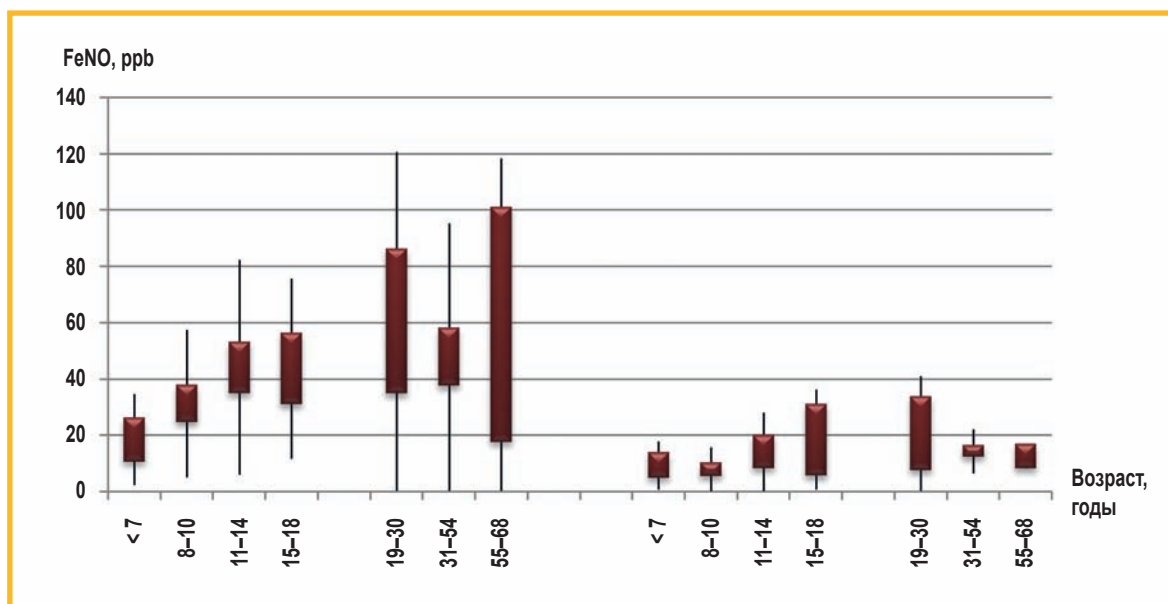


Рис. 2. Концентрация выдыхаемого оксида азота (M; 95%-ный доверительный интервал ± SD) у пациентов с аллергическими заболеваниями различных возрастных групп

Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота.

Figure 2. Fractional exhaled nitric oxide concentration (M; 95% confidence interval ± SD) in patients with allergic diseases of different age

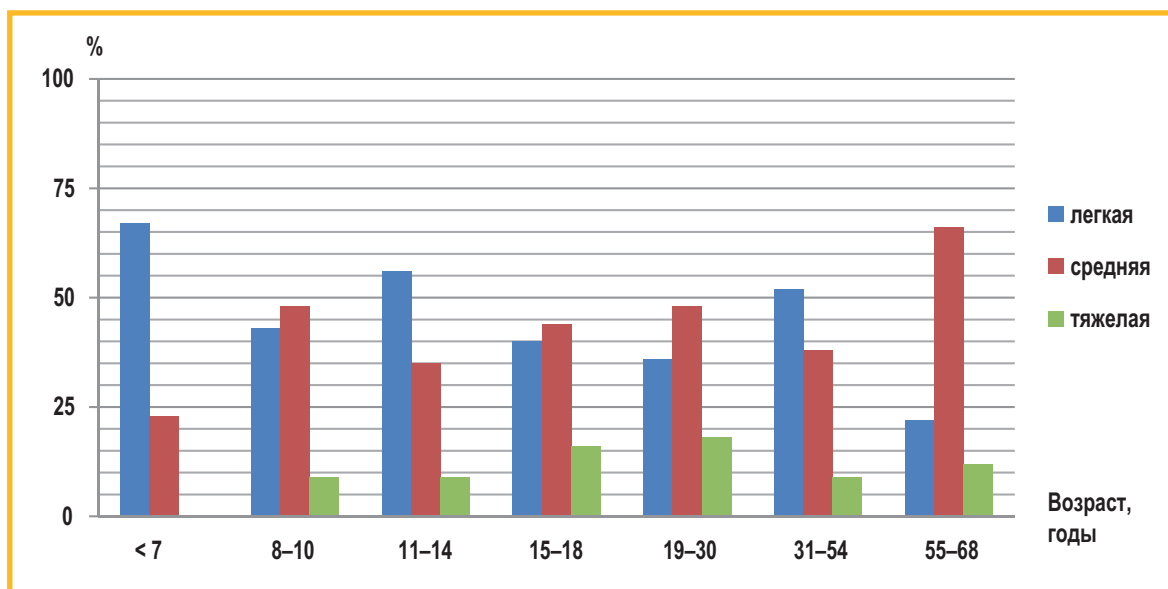


Рис. 3. Частота выявления (%) больных бронхиальной астмой различной степени тяжести с повышенной концентрацией выдыхаемого оксида азота (> 35 ppb — для пациентов 4–14 лет, > 50 ppb — 15–68 лет)

Примечание: FeNO — концентрация выдыхаемого оксида азота; БА — бронхиальная астма.

Figure 3. Prevalence (%) of increased concentration of exhaled nitric oxide in patients with bronchial asthma of varying severity (> 35 ppb — for patients 4 – 14 years old, > 50 ppb — 15 – 68 years old)

Таблица 2
Концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести в зависимости от возраста

Table 2
Fractional exhaled nitric oxide concentration in exhaled air in patients with asthma of varying severity depending on age

Возраст, годы	Концентрация FeNO (M ± SE), ppb, у пациентов с БА			p		
	легкая (n = 147)	средняя (n = 127)	тяжелая (n = 31)	легкая / средняя	средняя / тяжелая	легкая / тяжелая
< 7	16,80 ± 4,24	20,30 ± 6,37	–	0,053	–	–
8–10	26,24 ± 4,30	28,57 ± 4,05	51,90 ± 11,89	0,062	0,007	0,0075
11–14	42,40 ± 1,07	55,57 ± 9,40	46,15 ± 8,14	0,006	0,045	0,06
15–18	30,50 ± 5,60	45,40 ± 11,18	63,30 ± 14,80	0,006	0,005	0,007
19–30	25,90 ± 4,19	64,47 ± 13,40	83,70 ± 27,70	0,004	0,005	0,004
31–55	28,00 ± 5,00	56,44 ± 14,60	74,80 ± 16,70	0,003	0,004	0,002
≥ 56	29,16 ± 3,80	60,70 ± 22,70	71,00 ± 17,80	0,001	0,004	0,001

Примечание: FeNO — концентрация выдыхаемого оксида азота; БА — бронхиальная астма.

жести. Среди детей со средней и тяжелой БА наблюдалась тенденция к увеличению частоты выявления повышения уровня FeNO с возрастом по сравнению с таковой при легкой БА.

При распределении показателей FeNO среди детей и взрослых с БА показаны повышенные значения средней величины у больных средней и тяжелой степени по сравнению с таковыми при легком течении заболевания (табл. 2). При этом наименьшие значения концентрации FeNO обнаружены у детей младшего возраста, независимо от степени тяжести БА. Обращает на себя внимание более высокое содержание FeNO у детей 11–14 лет с БА легкой степени ($p = 0,025$; $p = 0,03$ и $0,04$ соответственно) по сравнению с другими детьми. У пациентов старше 11 лет с БА

средней и тяжелой степени все различия показателей FeNO в выдыхаемом воздухе между различными возрастными группами недостоверны.

По результатам анализа разброса показателей FeNO у пациентов с БА при последовательном сравнении групп (больные разного возраста — 8–10, 11–14 и 15–18 лет) достоверных различий при сравнении групп с БА легкого течения заболевания с группами БА среднего и тяжелого течения не выявлено (рис. 4). В то же время диапазон значений FeNO у детей с БА легкой и средней степени тяжести моложе 7 лет оказался сравним только с таковым в возрастной группе 8–10 лет. В совокупности эти данные могут свидетельствовать о влиянии возрастного фактора на уровень FeNO у детей.

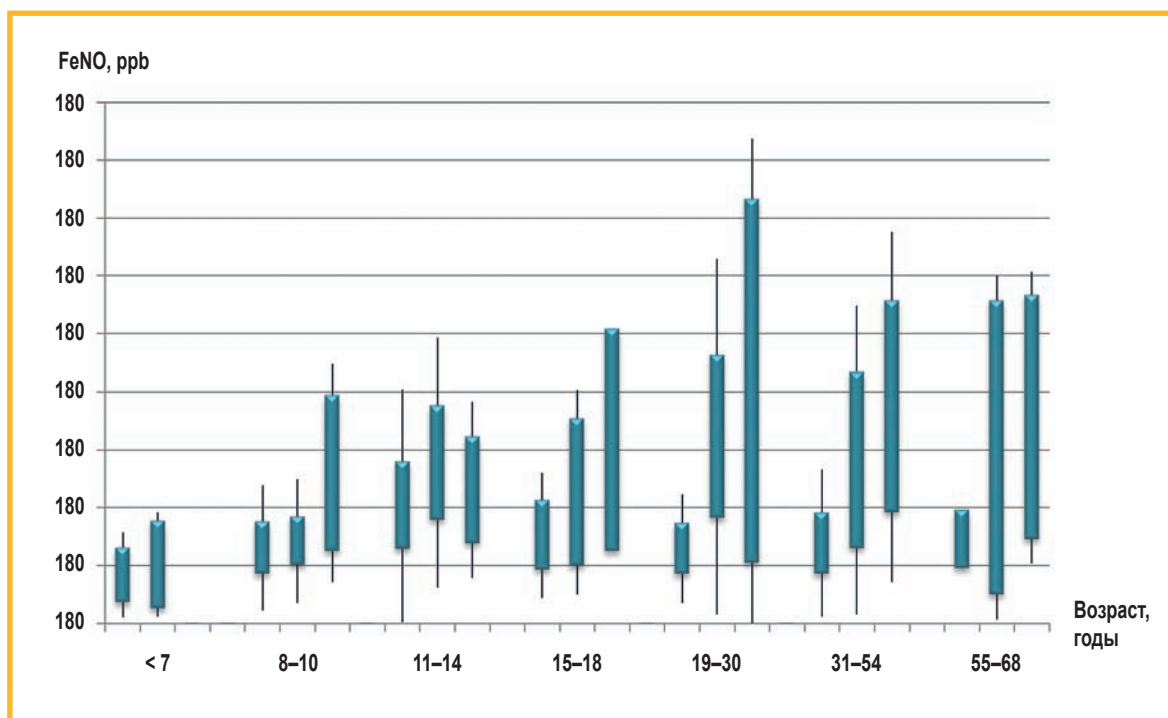


Рис. 4. Концентрация выдыхаемого оксида азота (M; 95%-ный доверительный интервал $\pm$ SD) у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести в зависимости от возраста (слева направо в каждой возрастной группе: легкая, средняя и тяжелая)
Примечание: FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота.

Figure 4. Fractional exhaled nitric oxide concentration (M; 95% confidence interval $\pm$ SD) in patients with asthma of different severity depending on age (from left to right in each age group: mild, moderate, and severe)

Таким образом, показано, что уровни FeNO достоверно выше у пациентов с БА по сравнению с пациентами без БА в 1,98–4,69 раза. При этом можно отметить некоторые возрастные особенности. У детей до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения концентрация FeNO не превышала 35 ppb. У пациентов с БА 8 лет и старше концентрация FeNO значительно выше, чем у детей моложе 8 лет. У взрослых больных БА показатели FeNO были сопоставимы, при этом разброс значений FeNO (M; 95%-ный ДИ) у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний. Среди взрослых пациентов с легкой БА превышение концентрации FeNO в выдыхаемом воздухе выявлялось в 1,6–3,5 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. У детей при этом наблюдались разнонаправленные тенденции.

Обсуждение

FeNO – биомаркер воспаления ДП, изначально предназначенный для выявления эозинофильного воспаления и прогнозирования реакции на терапию глюкокортикостероидами. Однако при проведении многочисленных исследований по интерпретации результатов теста на FeNO для контроля над БА и оценке эффективности терапии получены противоречивые данные. На уровень FeNO могут влиять факторы, не связанные с заболеванием, например курение или прием лекарственных препаратов. Существуют противоречивые данные о влиянии пола, возраста, массы

тела, расы, атопии, социальных привычек (курение) и т. д. [18–20]. Утверждается, что у взрослых больных БА нет постоянной связи между уровнем FeNO и возрастом, однако у детей и пожилых лиц эта связь прослеживается [13, 20–23].

Задачей исследования явилось отслеживание зависимости концентрации FeNO от возраста пациентов с учетом тяжести течения БА. Пациенты основной группы были рандомизированы на возрастные подгруппы.

Проведен сравнительный анализ показателей FeNO с учетом возраста, наличия диагноза БА и тяжести ее течения, а также между различными возрастными категориями. Показано, что у детей в возрасте до 7 лет независимо от наличия БА, а также тяжести ее течения уровень FeNO не превышал нормативных значений (35 ppb). У пациентов с БА 8 лет и старше концентрация FeNO в 2 раза выше, чем у детей моложе 8 лет. Разброс показателей FeNO у взрослых больных БА был сопоставим, при этом у лиц пожилого возраста (старше 55 лет) 95%-ные ДИ среднего значения значительно шире, что может быть связано с большим числом коморбидных факторов и сопутствующих заболеваний.

Среди взрослых пациентов с БА легкого течения превышение концентрации FeNO выявлялось в 1,6–3,5 раза реже, чем у пациентов с БА средней и тяжелой степени. При этом у детей наблюдались разнонаправленные тенденции: снижение частоты выявления повышенного уровня FeNO при легкой БА и увеличение – при средней и тяжелой степени. Последнее косвенно может свидетельствовать об из-

менениях со стороны слизистых оболочек ДП до появления клинических симптомов.

Полученные результаты согласуются с таковыми ряда зарубежных исследований. Более высокие значения концентрации фракции выдыхаемого NO при скорости потока 50 мл / с (FeNO_{50}), 200 мл / с (FeNO_{200}) и CaNO были обнаружены у азиатских детей и подростков по сравнению с американскими и европейскими; у детей в возрасте 6–11 лет показатели FeNO_{50} положительно коррелируют с показателями возраста и роста, у детей в возрасте 12–18 лет — с показателями роста [23].

Продemonстрирована положительная корреляционная связь между возрастом и уровнем FeNO у детей 6–14 лет. Диапазон концентраций различался от 15 ppm у детей младшего возраста до 25 ppm — у подростков, при этом среднее увеличение составило 1 ppm в год [20]. Причиной этого может быть то, что общая площадь поверхности слизистой оболочки ДП, доступной для диффузии NO, увеличивается с возрастом. Тем не менее установлено, что высокая концентрация FeNO , наблюдаемая у американских детей с диагнозами БА, аллергический ринит, атопический дерматит и аллергия по сравнению со здоровыми не зависела от пола, возраста или индекса массы тела [18].

Многие зарубежные исследования были направлены на установление минимального возраста, при котором концентрацию FeNO можно было расценивать как диагностический маркер. Так, по данным датских ученых, измерение FeNO во время контролируемого дыхания предлагается проводить у детей с 2 лет [24], во Франции — с 1,5–3 лет [25], в Нидерландах — с 1 года — 5 лет [26]. Однако по-прежнему существует большая неопределенность относительно потенциальной клинической полезности FeNO у младенцев [27].

Измерение FeNO может представлять особый интерес у детей с подозрением на БА. Сообщалось, что у детей в возрасте до 4 лет, страдающих одышкой, уровень FeNO был значительно выше у пациентов с частыми рецидивирующими приступами одышки и строгим индексом для прогнозирования БА [28]. По данным другого исследования повышенная концентрация FeNO у детей младшего возраста связывалась с риском развития БА в школьном возрасте [29]. Также показано, что при уровне $\text{FeNO} \geq 10,1$ ppb у дошкольников риск развития БА в школьном возрасте был в 9 раз выше, чем у ребенка с низким уровнем FeNO (0,5–5,2 ppb) [30].

Таким образом, можно полагать, что концентрация выдыхаемого FeNO может служить прогностическим маркером, свидетельствующим об изменениях со стороны слизистых оболочек ДП. Особенно информативен этот показатель у детей на ранних этапах развития БА.

Развитие патологических изменений со стороны нижних ДП — процесс длительный, часто стартовый в раннем детском возрасте. В связи с этим диагностическая ценность теста на FeNO состоит еще и в том, что его можно использовать у детей, у которых затруднительно проводить спирометрию [20, 26]. В более

старшем возрасте, когда триггерами БА могут быть вирусная или бактериальная инфекция, поллютанты, курение и другое. FeNO может также отражать формирование изменений со стороны слизистых оболочек ДП. Особое внимание уделяется назначению теста пациентам, подверженным частым респираторным заболеваниям и аллергическим реакциям на ингаляционные аллергены, а также лицам с отягощенной наследственностью по БА. Единственным препятствием для проведения процедуры определения FeNO является ранний детский возраст, когда регистрируется недостаточный объем выдоха при выполнении форсированного выдоха.

Определение концентрации FeNO — удобный, легковоспроизводимый и неинвазивный метод для оценки Th2-опосредованного воспаления. Кроме того, определение концентрации FeNO представляет собой качественный метод для вспомогательной диагностики БА, является биомаркером адекватного ответа на назначенную терапию и оценки комплаенса пациента [31]. Этот тест признан наиболее чувствительным (85 %) и специфичным (90 %) для дифференциации фенотипа БА, обусловленного эозинофильным воспалением ДП [32].

Заключение

Таким образом, измерение FeNO в выдыхаемом воздухе представляет собой ценный диагностический тест для верификации БА в ранних возрастных группах, оценки риска формирования заболевания и его течения как у детей, так и у взрослых.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>
2. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301.
3. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1403–1406. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.
4. Leonardi N.A., Spycher B.D., Strippoli M.P. et al. Validation of the asthma predictive index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (6): 1466–1472. e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.001.
5. Schneider A., Gindner L., Tilemann L. et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 31. DOI: 10.1186/1471-2466-9-31.
6. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet.* 2018; 391 (10122): 783–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
7. Cavicchi M., Whittle B.J. Potentiation of cytokine induced iNOS expression in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by cyclic AMP. *Gut.* 1999; 45 (3): 367–374. DOI: 10.1136/gut.45.3.367.
8. Poljakovic M., Karpman D., Svanborg C., Persson K. Human renal epithelial cells express iNOS in response to cytokines but not bacteria. *Kidney Int.* 2002; 61 (2): 444–455. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00138.x.
9. George L., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2016; 7 (1): 34–51. DOI: 10.1177/2040622315609251.

10. Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (3): 731–765. DOI: 10.1152/physrev.00034.2003.
11. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
12. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181 (2): 852–857. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
13. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (8): 912–930. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST.
14. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469773/>
15. Plaza V., Alobid I., Alvarez C. et al. [Translated article]. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) v.5.1. Highlights and controversies. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): T150–158. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.05.032 (in English, Spanish).
16. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
17. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
18. Czubaj-Kowal M., Nowicki G.J., Kurzawa R. et al. Factors influencing the concentration of exhaled nitric oxide (FeNO) in school children aged 8–9-years-old in Krakow, with high FeNO values ≥ 20 ppb. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58 (2): 146. DOI: 10.3390/medicina58020146.
19. Taylor E.S., Smith A.D., Cowan J.O. et al. Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (9): 1019–1021. DOI: 10.1164/rccm.200310-1473OC.
20. Buchvald F., Baraldi E., Carraro S. et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (6): 1130–1136. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.020.
21. Tsang K.W., Ip S.K., Leung R. et al. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung.* 2001; 179 (2): 83–91. DOI: 10.1007/s004080000050.
22. Ekroos H., Tuominen J., Sovijärvi A.R. Exhaled nitric oxide and its long-term variation in healthy non-smoking subjects. *Clin. Physiol.* 2000; 20 (6): 434–439. DOI: 10.1046/j.1365-2281.2000.00277.x.
23. Liu Y., Zhang H., Wang J. et al. Reference values for exhaled nitric oxide in healthy children aged 6–18 years in China: a cross-sectional, multicenter clinical study. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 340. DOI: 10.1186/s12931-024-02938-4.
24. Buchvald F., Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 699–704. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2004233.
25. Ghidifan S., Verin E., Couderc L. et al. Exhaled nitric oxide fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (7): 1015–1020. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01076.x.
26. van der Heijden H.H., Brouwer M.L., Hoekstra F. et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1–5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (3): 291–295. DOI: 10.1002/ppul.22796.
27. van Mastrigt E., Gabriele C., de Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in infants – what is a nice test like FeNO doing in a place like this? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (3): 264–271. DOI: 10.1055/s-2007-981647.
28. Moeller A., Diefenbacher C., Lehmann A. et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (3): 705–709. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.008.
29. Caudri D., Wijga A.H., Hoekstra M.O. et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010; 65 (9): 801–807. DOI: 10.1136/thx.2009.126912.
30. Singer F., Luchsinger I., Inci D. et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy.* 2013; 68 (4): 531–538. DOI: 10.1111/all.12127.
31. Yang Q., Cai C., Xu Q. et al. Can the Chinese study on the normal range of FeNO in children evaluate standardized asthma treatment efficacy in 6- to 12-year-old children? *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1189496. DOI: 10.3389/fped.2023.1189496.
32. Escamilla-Gil J.M., Fernandez-Nieto M., Acevedo N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 5753524. DOI: 10.1155/2022/5753524.

Поступила: 27.06.24

Принята к печати: 28.03.25

Received: June 27, 2024

Accepted for publication: March 28, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Мокроносова Марина Адольфовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 195-59-86; e-mail: mmokronosova@mail.ru (SPIN-код: 9147-7938; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>)

Marina A. Mokronosova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 195-59-86; e-mail: mmokronosova@mail.ru (SPIN-code: 9147-7938; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>)

Конищева Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (SPIN-код: 4489-3655; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Anna Yu. Konishcheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (SPIN-code: 4489-3655; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Мазурина Светлана Александровна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: S.Mazurina@gmail.com (SPIN-код: 7011-3524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4692-9897>)

Svetlana A. Mazurina, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-20-26; e-mail: S.Mazurina@gmail.com (SPIN-code: 7011-3524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4692-9897>)

Желтикова Татьяна Михайловна — д. б. н., профессор, заведующая лабораторией аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 195-59-86; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru (SPIN-код: 2666-6960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>)

Tatyana M. Zheltikova, Doctor of Biology, Professor, Head of Laboratory of Allergy Diagnostics, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 195-59-86; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru (SPIN-code: 2666-6960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>)

Участие авторов

Мокроносова М.А. — идея написания статьи, сбор материала, постановка задачи, написание и редактирование текста

Конищева А.Ю. — написание и редактирование текста, перевод

Мазурина С.А. — обработка материала, описание результатов, редактирование текста

Желтикова Т.М. — обработка материала, описание результатов, написание и редактирование 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

Mokronosova M.A. — idea of the article, collecting the material, formulation of the problem, writing the text, editing the article

Konishcheva A.Yu. — writing and editing the text, translation

Mazurina S.A. — processing the material, description of the results, editing the article

Zheltikova T.M. — processing the material, description of the results, writing and 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.

Взаимосвязь полиморфизмов рецепторов горького вкуса TAS2R38 с курением, бронхиальной астмой, функциональными и иммунологическими нарушениями: исследование «случай – контроль»

Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, А.В.Конев , Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации: 675000, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Резюме

Рецепторы горького вкуса (TAS2R) экспрессированы не только в ротовой полости, но и во многих тканях организма, включая различные клетки респираторного тракта. Активация TAS2R сопровождается ингибированием воспалительного процесса, улучшением мукоцилиарного клиренса и релаксацией гладкой мускулатуры бронхов – эффектами, потенциально полезными при терапии бронхиальной астмы (БА). Несмотря на это, исследования роли полиморфизмов генов *TAS2R* в патогенезе БА остаются единичными. **Целью** исследования являлось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs713598, rs1726866 и rs10246939 гена *TAS2R38* с БА, вентиляционной функцией легких и иммунологическими маркерами, во взаимосвязи со статусом курения у обследуемых лиц. **Материалы и методы.** В исследование «случай – контроль» были включены 420 пациентов, в т. ч. 225 больных БА и 195 здоровых лиц (контрольная группа). Показатели вентиляционной функции легких определялись с помощью спирографии. ОНП были генотипированы методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления олигонуклеотидных зондов или методом ПЦР с анализом плавления продуктов амплификации в высоком разрешении. Концентрации цитокинов измерялись в сыворотке крови методом иммунофлуоресцентного анализа на микрочастицах. Уровень общего IgE определялся с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Обнаружено, что диплотип аланин-валин-изолейцин (Ala-Val-Ile – AVI) / AVI чаще встречался у куривших больных БА по сравнению с не курившими, независимо от пола и возраста (отношение шансов (ОШ) – 2,0; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,06–3,63; $p = 0,03$), но в группе контроля его ассоциация с курением отсутствовала. На фоне курения данный диплотип способствовал формированию БА независимо от пола, возраста и индекса курения (ИК) (ОШ – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,07–4,22; $p = 0,03$). Кроме этого, диплотип AVI / AVI был также ассоциирован с наличием тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 60 %) у больных БА после коррекции на пол, возраст и ИК (ОШ – 2,3; 95%-ный ДИ – 1,14–4,78; $p = 0,02$). Наконец, носители диплотипа AVI / AVI характеризовались более высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови (10,5 (6,2–20,2) пг / мл) по сравнению с гетерозиготами AVI / пролин-аланин-валин (Pro-Ala-Val – PAV) (6,7 (2,5–11,4) пг / мл, $p = 0,005$) и PAV / PAV-гомозиготами (6,4 (4,3–9,4) пг / мл; $p = 0,01$). **Заключение.** Диплотип AVI / AVI, кодирующий нефункциональный вариант рецептора TAS2R38, ассоциирован с повышенной частотой курения у больных БА, более частым развитием БА у курильщиков, а также тяжелой бронхиальной обструкцией и повышенной продукцией IL-6 у обследованных пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, TAS2R, горький вкус, курение, однонуклеотидный полиморфизм, цитокины, вентиляционная функция легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00372).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации (протокол № 143-г от 28.04.23). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

© Наумов Д.Е. и соавт., 2025

Для цитирования: Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Взаимосвязь полиморфизмов рецепторов горького вкуса TAS2R38 с курением, бронхиальной астмой, функциональными и иммунологическими нарушениями: исследование «случай – контроль». *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 500–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-500-510

Association of bitter taste receptor TAS2R38 polymorphisms with smoking, asthma, functional and immunological abnormalities: a case–control study

Denis E. Naumov, Olesya O. Kotova, Dina A. Gassan, Elizaveta G. Shelud'ko, Evgeniya Y. Afanasyeva, Andrey V. Konev , Jüli M. Perelman

Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

Abstract

Bitter taste receptors (TAS2R) are expressed not only in the oral cavity, but also in many tissues of the body, including various cells of the respiratory tract. Activation of TAS2R is accompanied by inhibition of the inflammatory process, improvement of mucociliary clearance and relaxation of

bronchial smooth muscles – effects that are potentially beneficial for the treatment of asthma. Despite this, studies of the role of *TAS2R* gene polymorphisms in the pathogenesis of asthma remain scarce. **The aim** was to study the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs713598, rs1726866 and rs10246939 of the *TAS2R38* gene with asthma, lung function and immunological markers in relation to the smoking status of the subjects. **Methods.** The case–control study enrolled 420 subjects, including 225 patients with asthma and 195 healthy individuals (control group). Lung function parameters were determined using spirometry. SNPs were genotyped using asymmetric PCR with oligonucleotide probe melting analysis or PCR with high-resolution melting analysis of amplification products. Cytokine concentrations were measured in serum using immunofluorescence assay on microbeads. Total IgE levels were assayed using enzyme immunoassay. **Results.** We found that the AVI/AVI diplotype was more common in asthma patients who smoked compared to non-smokers after adjustment for gender and age (OR 2.0 95% CI (1.06 – 3.63); $p = 0.03$), but it was not associated with smoking in the control group. In smokers, this diplotype contributed to the development of asthma regardless of gender, age, and pack-year index (OR 2.1 95% CI (1.07 – 4.22); $p = 0.03$). In addition, the AVI/AVI diplotype was associated with severe bronchial obstruction ($FEV_1 < 60\%$) in patients with asthma after adjustment for gender, age, and pack-year index (OR 2.3 95% CI (1.14 – 4.78); $p = 0.02$). Finally, carriers of the AVI/AVI diplotype were characterized by higher serum IL-6 levels (10.5 (6.2 – 20.2) pg/ml) compared to AVI/PAV heterozygotes (6.7 (2.5 – 11.4) pg/ml; $p = 0.005$) and PAV/PAV homozygotes (6.4 (4.3 – 9.4) pg/ml; $p = 0.01$). **Conclusion.** The AVI/AVI diplotype encoding a nonfunctional variant of *TAS2R38* receptor is associated with a predisposition to smoking in patients with asthma, a predisposition to the development of asthma in smokers, as well as with severe bronchial obstruction and increased IL-6 production in the studied patients.

Key words: asthma; *TAS2R*; bitter taste; smoking; single nucleotide polymorphism; cytokines; lung function.

Conflict of interest. The authors do not declare a conflict of interest.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (project No.23-15-00372).

Ethical review. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (approval No.143-g; April 28, 2023). All participants signed informed consent to participate in the study.

© Naumov D.E. et al., 2025

For citation: Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Shelud'ko E.G., Afanasyeva E.Yu., Konev A.V., Perelman Ju.M. Association of bitter taste receptor *TAS2R38* polymorphisms with smoking, asthma, functional and immunological abnormalities: a case–control study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 500–510 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-500-510

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением и гиперреактивностью дыхательных путей с преходящими эпизодами бронхиальной обструкции. В мире насчитывается > 262 млн больных БА. Несмотря на тренд к снижению заболеваемости, смертности и показателя, при помощи которого оценивается суммарное «бремя болезни», т. е. количество потерянных лет из-за плохого здоровья, инвалидности или преждевременной смерти (*Disability-Adjusted Life Year – DALY*) за последние 30 лет, БА остается причиной заметного экономического бремени [1]. В США ежегодные прямые и косвенные расходы, связанные с БА, составляют > 1,5 млрд долларов [2], а в России общие затраты, ассоциированные только с тяжелой формой БА, без учета потерь внутреннего валового продукта составляют сотни миллиардов рублей в год [3]. Таким образом, учитывая относительную неэффективность традиционных фармакологических средств у некоторых групп пациентов, в особенности тех, кто страдает тяжелой формой заболевания, сохраняется актуальность исследования новых мишеней для терапии БА.

В качестве возможных кандидатов на роль таких мишеней могут рассматриваться представители рецепторов горького вкуса (*TAS2R*). В семейство *TAS2R* у человека включены 25 типов белков, в т. ч. экспрессируемых различными клетками респираторного тракта – эпителием, гладкомышечными клетками и лейкоцитами. По результатам проведенных исследований обнаружено, что активация *TAS2R* может сопровождаться рядом полезных эффектов. К примеру, на эпителиальных клетках происходит активация цилиарного аппарата, благодаря чему увеличивается скорость мукоцилиарного клиренса, а также повышается выработка оксида азота, обла-

дающего бактерицидным действием. В отношении гладкомышечных клеток агонисты *TAS2R* демонстрируют релаксирующий и антипролиферативный эффекты, а на лейкоцитах – снижают продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [4]. Таким образом очевидно, что *TAS2R* могут играть важную роль в развитии БА и иметь большой потенциал для фармакологической модуляции с целью терапии заболевания. Исследования полиморфизмов генов *TAS2R* при БА могут помочь не только выявить патогенетически значимые рецепторы, но и заложить основы для персонализированного применения их агонистов. Несмотря на это, на сегодняшний день публикации по данному направлению весьма малочисленны. В одной из них взаимосвязи полиморфизмов генов *TAS2R10* и *TAS2R14* с БА не обнаружено, однако установлено, что вариации *TAS2R14* могут определять реакцию на бронхолитический препарат и влиять на достижение контроля над заболеванием [5]. В другой работе в ходе ассоциативного анализа полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5*, находящихся в сцепленном состоянии, были обнаружены эффекты данных вариаций на формирование БА, но не на контроль или тяжесть [6].

В настоящее время рецептор *TAS2R38* относится к одним из наиболее изученных, в т. ч. в аспекте ассоциаций вариаций его генетической последовательности с различными состояниями. Например, известно, что полиморфизмы *TAS2R38* могут влиять на вкусовую чувствительность, потребление алкоголя и табака [7], течение хронического риносинусита [8] и первичной цилиарной дискинезии [9]. Тем не менее исследования роли полиморфизмов данного гена в развитии БА отсутствуют. По данным единственного исследования экспрессии *TAS2R38* в сыворотке крови особенностей уровня свободных рецепторов при БА

не выявлено, но установлены обратные корреляции между сывороточными концентрациями TAS2R38 и проходимость дыхательных путей. При этом к полученным результатам необходимо относиться с осторожностью, поскольку число наблюдений было крайне невелико [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TAS2R38* с БА, вентиляционной функцией легких и иммунологическими маркерами, принимая во внимание статус курения у обследуемых лиц.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование типа «случай – контроль» были включены 420 пациентов, в т. ч. 225 больных БА и 195 здоровых лиц (контрольная группа).

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз БА или его отсутствие (для лиц контрольной группы);
- возраст от 18 до 70 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- прочие заболевания органов дыхания (кроме хронического ринита или риносинусита, типичного для БА);
- эндокринные и онкологические заболевания;
- перенесенные инфекционные заболевания и обострения БА в течение 1 мес. до момента обследования;
- терапия системными глюкокортикостероидами;

- употребление любых курительных продуктов, за исключением табачных сигарет.

Обследование больных проводилось на амбулаторных визитах. Сравнительная характеристика обследованных приведена в табл. 1. Более низкие показатели вентиляционной функции легких свидетельствуют о снижении бронхиальной проходимости и являются ключевым патологическим признаком БА. Преобладание лиц женского пола также характерно для БА и обусловлено широким рядом различных причин (гормональные, анатомо-физиологические, поведенческие факторы). Прочие различия (возраст, частота курения) обусловлены случайными факторами при формировании исследуемых групп.

Среди больных БА преобладали пациенты с легким персистирующим течением заболевания (38 %), а также с впервые установленным диагнозом (26 %), реже встречались лица с заболеванием средней степени тяжести (18 %), тяжелой или интермиттирующей БА (по 9 %). С помощью вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ) у 54 % пациентов определена степень контроля над заболеванием, у 88 % установлено неконтролируемое течение БА.

С целью выявления и оценки степени бронхиальной обструкции проводилось спирометрическое исследование на аппарате *Easy on-PC (ndd Medizin-technik AG, Швейцария)*. При этом оценивались показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости (ПОС), мгновенной объемной скорости выдоха при 25 % (МОС₂₅), 50 % (МОС₅₀)

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика групп
Table 1
Clinical and functional characteristics of the groups

Показатель	БА (n = 225)	Контроль (n = 195)	Значимость, p
Возраст, годы	42,9 ± 1,03	39,9 ± 0,81	0,03
Пол, %			
• мужской	43	63	< 0,001
• женский	57	37	
Курящие лица, %	32,4	50,8	< 0,001
ИК, пачко-лет	0 (0–5,0)	2,5 (0–15,0)	0,002
ИК > 10 пачко-лет, %	23,1	34,4	0,01
ФЖЕЛ, % _{доп.}	97,0 (86,0–110,0)	105,0 (96,2–119,0)	< 0,001
ОФВ ₁ , % _{доп.}	84,0 (71,0–97,0)	100,5 (92,1–116,0)	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	79,0 (69,0–88,0)	81,7 (76,4–87,5)	0,002
ПОС, % _{доп.}	80,0 (66,0–97,0)	99,0 (86,2–112,0)	< 0,001
МОС ₂₅ , % _{доп.}	70,0 (49,0–86,0)	93,8 (62,7–102,0)	0,002
МОС ₅₀ , % _{доп.}	53,0 (39,0–71,0)	87,5 (66,0–103,0)	< 0,001
МОС ₇₅ , % _{доп.}	43,0 (32,0–63,0)	75,8 (59,5–95,1)	< 0,001

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИК – индекс курения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС_{25–75} – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких.

и 75 % (МОС₇₅) ФЖЕЛ. С целью оценки реакции на бронхолитический препарат проводилась ингаляция сальбутамола (400 мкг) и спирометрическое исследование повторялось через 15 мин. Прирост ОФВ₁ более чем на 12 % или 200 мл от исходного расценивался как положительный ответ.

С целью генотипирования были выбраны 3 широкоизвестных ОНП *TAS2R38*, представляющих собой миссенс-вариации, – rs713598 (с.145G>C, p.Ala49Pro), rs1726866 (с.785C>T, p.Ala262Val) и rs10246939 (с.886A>G, p.Ile296Val). Указанные ОНП находятся в неравновесии по сцеплению и формируют гаплотипы, наиболее распространенные из которых – аланин-валин-изолейцин (Ala-Val-Ile – AVI) и пролин-аланин-валин (Pro-Ala-Val – PAV). В свою очередь, комбинируясь на гомологичных хромосомах, данные гаплотипы составляют диплотипы AVI / AVI, AVI / PAV или PAV / PAV.

Лабораторные исследования выполнялись с привлечением оборудования Центра коллективного пользования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации. ДНК выделялись из периферической венозной крови при помощи коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Генотипирование rs713598 выполнялось методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления зонда типа *molecular beacon* на амплификаторе *CFX96* (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала в себя следующие составляющие:

- ДНК-матрицу 50 нг;
- 1× ПЦР-буфер;
- MgCl₂ – 2,5 mM;
- dNTP – 0,25 mM;
- праймер прямой 5'-CCTTCGTTTTCTTGGTGAAT-TTTTGGGATG'-3' в концентрации 0,02 мкМ;
- праймер обратный 5'-GATAGCACTCAGGAACAGC-3' в концентрации 0,5 мкМ;
- флуоресцентно-меченый зонд 5'-FAM-CGAC-GAGAAGAGGCAGGCACTTCGTCG-BHQ1-3' в концентрации 0,5 мкМ;
- *Hot Start Taq*-полимеразы, ингибированные анти-телами – 1 ед.;
- вода – до 25 мкл.

Амплификация проводилась в следующем режиме:

- предварительная денатурация – 96 °C / 1,5 мин;
- первый блок: 25 циклов – денатурация 96 °C / 2 с;
- отжиг / элонгация – 63 °C / 15 с;
- второй блок: 45 циклов – денатурация 96 °C / 2 с;
- отжиг / элонгация – 59 °C / 15 с.

Анализ плавления зондов выполнялся по протоколу:

- предварительная денатурация при 96 °C / 1 мин;
- гибридизация при 35 °C / 1 мин;
- плавление с градиентным повышением температуры от 35 °C до 65 °C с шагом 1 °C и детекцией флуоресцентного сигнала на каждом шаге.

ОНП rs1726866 и rs10246939 генотипированы методом ПЦР с анализом плавления продуктов амплификации в высоком разрешении на амплификаторе

CFX96 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала в себя:

- ДНК-матрицу 50 нг;
- 1× ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем *EvaGreen*;
- MgCl₂ – 2,5 mM;
- dNTP – 0,25 mM;
- праймеры (rs1726866 прямой 5'- CCCACAT-TAAAGCCCTCAAGTCTCT-3', обратный 5'- CATATCCCAACASCAAACCATCACCC-3'; rs10246939 прямой 5'- CTTTCATCTCTGT-GCCCCCTACT-3', обратный 5'- TCATCACA-GCTCTCCTCAACTT-3') в концентрации 0,2 мкМ;
- *Hot Start Taq*-полимеразу, ингибированную анти-телами – 1 ед.;
- воду – до 10 мкл.

Амплификация проводилась в следующем режиме:

- предварительная денатурация – 96 °C / 1,5 мин;
- 40 циклов – денатурация 96 °C / 5 с;
- отжиг / элонгация при температуре 64 °C и 61 °C для rs1726866 и rs10246939 соответственно / 12 с;
- финальная элонгация – 72 °C / 1 мин.

Анализ плавления выполнялся по протоколу:

- предварительная денатурация при 96 °C / 1 мин;
- гибридизация – 70 °C / 1 мин;
- плавление с градиентным повышением температуры от 70 до 95 °C, шаг – 0,2 °C.

Кривые плавления анализировались при использовании программного обеспечения *Precision Melt Analysis Software* (Bio-Rad, США).

У больных БА ($n = 111$) выполнен анализ цитокинов и общего иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови. Концентрации цитокинов – интерлейкина (IL) 2, -4, -5, -6, -9, -10, -13, -17A, -17F, -22, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферона (IFN)-γ анализировались с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами *LEGENDplex* (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре *FACS Canto II* (Becton Dickinson, США). Концентрация иммуноглобулина (Ig) Е измерялась методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистические расчеты выполнялись при помощи программного пакета *Statistica 12.0* (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для переменных с нормальным распределением данные представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего; для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, данные представлены в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1-Q3$ – межквартильный интервал. Оценка значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполнялась с помощью t -критерия Стьюдента или U -критерия Манна–Уитни в зависимости от нормальности распределения сравниваемых переменных. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводился с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных

оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Коррекция значимых ассоциаций молекулярно-генетических маркеров на ковариаты выполнялась с помощью биномиальной логистической регрессии. В качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05.

Результаты

Частоты генотипов для всех изученных ОНП находились в равновесии Харди–Вайнберга. Значимость различий при сравнении с ожидаемыми частотами для основной и контрольной групп соответственно составила следующие значения:

- для rs713598 – $p = 0,47$ и $p = 0,0$;
- для rs1726866 – $p = 0,27$ и $p = 0,97$;
- для rs10246939 – $p = 0,25$ и $p = 0,97$.

Все ОНП продемонстрировали значимые ассоциации с наличием БА в рецессивной модели наследования, но только среди курящих лиц (табл. 2).

Помимо распространенных гаплотипов AVI и PAV, были обнаружены редкие – AAV, PVI, AVV и PVV, общая частота которых составляла около 3,7 %. Соответствующим образом, диплотипы, включавшие редкие гаплотипы, встречались у 6,4 % обследованных. Достоверных различий в частотах диплотипов (включая редкие) у больных БА и в контрольной группе не выявлено ($p = 0,52$). Ввиду малой численности наблюдений для редких диплотипов было принято решение исключить их носителей из анализируемой выборки.

При анализе в подгруппах по признаку курения было установлено, что носители гаплотипа AVI в гомозиготном варианте чаще обнаруживались при БА среди курящих лиц, тогда как среди не куривших ассоциации диплотипов TAS2R38 с заболеванием отсутствовали (табл. 3).

Учитывая возможное влияние пола, возраста и индекса курения (ИК) на ассоциацию диплотипа AVI / AVI с БА, была проведена коррекция на ковариаты. В результате установлено, что эффект данного диплотипа на развитие заболевания в рецессивной модели является независимым (отношение шансов (ОШ) – 2,1; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,07–4,22; $p = 0,03$).

Рассматривая непосредственную связь ОНП TAS2R38 с курением, обнаружено, что диплотип AVI / AVI чаще встречался у курильщиков, но только среди больных БА (табл. 4). Данная ассоциация оставалась значимой после коррекции на пол и возраст (ОШ – 2,0; 95%-ный ДИ – 1,06–3,63; $p = 0,03$). Более того, среди больных БА курильщиков у носителей диплотипа AVI / AVI ИК был выше по сравнению с носителями других диплотипов (17,5 (10,0–25,0) пачко-лет vs 10,0 (5,0–20,0) пачко-лет; $p = 0,05$).

Несмотря на то, что показатели проходимости дыхательных путей не различались у больных БА в зависимости от распространенных диплотипов TAS2R38 (см. рисунок), было замечено, что носители диплотипа AVI / AVI чаще встречаются среди больных с тяжелой бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 60\%$) (64 %

Таблица 2

Частота генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 среди больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы, в т. ч. в подгруппах куривших и не куривших, %

Table 2

Genotype frequency for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 in the patients with asthma and in the control group, including the subgroups of smokers and non-smokers, %

ОНП	Генотип	Общая группа		Курильщики		Не курившие	
		БА	контроль	БА	контроль	БА	контроль
rs713598	GG	43,1	36,9	54,8	37,4	37,5	34,4
	GC	42,2	47,7	34,3	47,5	46,1	47,9
	CC	14,7	15,4	10,9	13,1	16,5	17,7
	Значимость, p	0,42 (кодом.)		0,12 (кодом.)		0,88 (кодом.)	
		0,19 (рец.)		0,04 (рец.)		0,62 (рец.)	
rs1726866	TT	40,4	34,4	54,8	37,4	33,6	31,2
	TC	42,2	49,2	31,5	48,5	47,4	50,0
	CC	17,3	16,4	13,7	14,1	19,0	18,8
	Значимость, p	0,33 (кодом.)		0,05 (кодом.)		0,91 (кодом.)	
		0,20 (рец.)		0,02 (рец.)		0,71 (рец.)	
rs10246939	AA	40	34,4	53,4	37,4	33,6	31,2
	AG	42,2	49,2	31,5	48,5	47,4	50,0
	GG	17,8	16,4	15,1	14,1	19,0	18,8
	Значимость, p	0,34 (кодом.)		0,07 (кодом.)		0,91 (кодом.)	
		0,23 (рец.)		0,04 (рец.)		0,71 (рец.)	

Примечание: ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы; БА – бронхиальная астма; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.

Таблица 3

Частота распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 среди больных бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы, в т. ч. в подгруппах курящих и не курящих, %

Table 3

Frequency of common diplotypes for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 in the patients with asthma and in the control group, including the subgroups of smokers and non-smokers, %

Диплотип	Общая группа		Курильщики		Не курящие	
	БА	контроль	БА	контроль	БА	контроль
AVI / AVI	42,6	35,3	56,7	38,3	35,9	32,2
AVI / PAV	41,6	48,4	31,3	47,9	46,5	48,9
PAV / PAV	15,8	16,3	12,0	13,8	17,6	18,9
Значимость, <i>p</i>	0,31 (кодом.)		0,06 (кодом.)		0,85 (кодом.)	
	0,14 (рец.)		0,02 (рец.)		0,56 (рец.)	

Примечание: БА – бронхиальная астма; AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.

Таблица 4

Взаимосвязь распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38 с курением среди больных бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы

Table 4

Association of common diplotypes for single nucleotide polymorphisms of TAS2R38 with smoking in the patients with bronchial asthma and in control group individuals

Диплотип	БА		Контрольная группа	
	курильщики	не курящие	курильщики	не курящие
AVI / AVI	56,7	35,9	38,3	32,2
AVI / PAV	31,3	46,5	47,9	48,9
PAV / PAV	12,0	17,6	13,8	18,9
Значимость, <i>p</i>	0,02 (кодом.)		0,54 (кодом.)	
	0,005 (рец.)		0,38 (рец.)	

Примечание: БА – бронхиальная астма; AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; статистическая значимость: кодом. – для кодоминантной модели наследования, рец. – для рецессивной модели наследования.

Note: statistical significance: codom. – for the codominant model of inheritance, rec. – for the recessive model of inheritance.

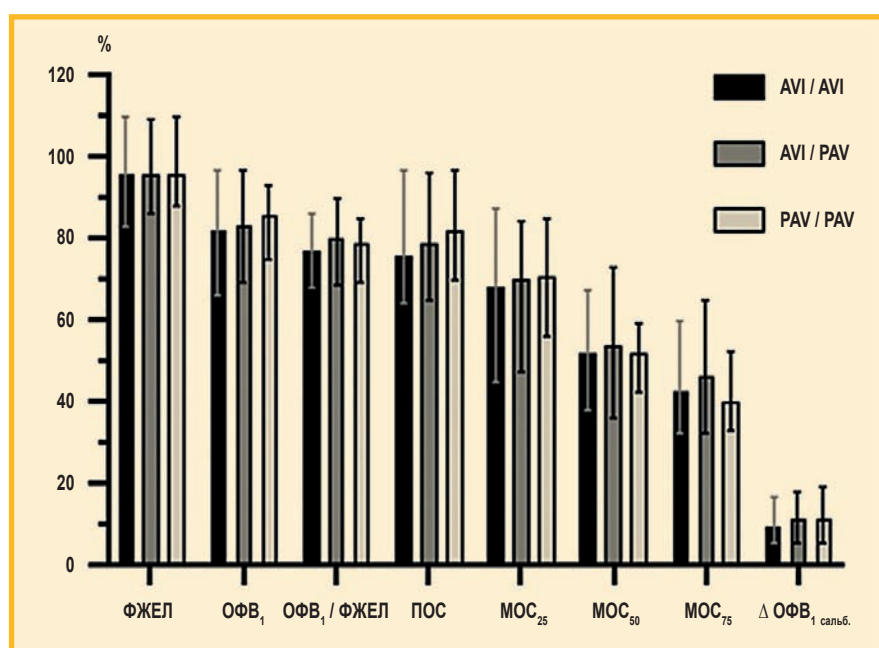


Рисунок. Показатели вентиляционной функции легких у пациентов с бронхиальной астмой – носителей распространенных диплотинов по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС₂₅₋₇₅ – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ΔОФВ₁ салб. – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду после применения салбутамола (бронходилататора).

Figure. Lung function parameters in asthma patients – carriers of common diplotypes for TAS2R38 SNPs

vs 38,7 %), а носители PAV / PAV, напротив, почти всегда обнаруживаются среди больных с ОФВ₁ ≥ 60 % (17,7 % vs 4 %; $p = 0,03$). После коррекции на пол, возраст и ИК статистическая значимость ассоциации для лог-аддитивной модели сохранялась (ОШ – 2,3; 95%-ный ДИ – 1,14–4,78; $p = 0,02$). При этом носительство диплотипа AVI / AVI не оказывало влияния на изменение проходимости дыхательных путей в ответ на воздействие бронхолитического препарата (частота носительства 64,3 % vs 46,9 % среди больных БА с отрицательной и положительной реакцией соответственно; $p = 0,17$).

ОНП гена *TAS2R38* оказывали влияние на уровень сывороточного IL-6, но не других цитокинов. Диплотип AVI / AVI был ассоциирован с более высокой концентрацией IL-6 по сравнению с диплотипами AVI / PAV или PAV / PAV (табл. 5). За верхнюю границу нормы IL-6 принято значение 5,74 пг / мл [11] и рассчитана частота встречаемости диплотипов *TAS2R38* среди больных БА с нормальным и повышенным IL-6. Оказалось, что в подгруппе с повышенным уровнем IL-6 носители AVI / AVI составляют 49,2 %, а в группе с нормальной концентрацией цитокина – 28,6 % ($p = 0,04$). Значимость ассоциации возрастала после коррекции на пол, возраст, ИК и ОФВ₁ (ОШ – 3,0; 95%-ный ДИ – 1,17–7,86; $p = 0,02$). Дополнительно было рассчитано соотношение концентраций провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10 и установлено, что носительство диплотипа AVI / AVI сопровождалось более высоким показателем соотношения IL-6 / IL-10 по сравнению с PAV / PAV (см. табл. 5).

Примечательно отсутствие самостоятельных взаимосвязей IL-6 с показателями вентиляционной функции легких, но для соотношения IL-6 / IL-10 были характерны обратные корреляции с ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($\rho = -0,19$; $p = 0,04$), ПОС ($\rho = -0,23$; $p = 0,02$) и МОС₂₅ ($\rho = -0,23$; $p = 0,02$). Кроме того, отмечалась прямая корреляционная связь между показателем IL-6 / IL-10 и уровнем общего IgE ($\rho = 0,25$; $p = 0,007$).

Обсуждение

Впервые продемонстрировано, что ОНП гена *TAS2R38*, с одной стороны, могут быть связаны с повышенной вероятностью курения у больных БА, с другой – ассоциированы с развитием БА на фоне курения. С заболеванием были сопряжены гомозиготные варианты GG, TT и AA для ОНП rs713598, rs1726866 и rs10246939 соответственно, объединяемые в диплотип AVI / AVI. Этот же диплотип был взаимосвязан с курением на фоне БА.

Курение – известный фактор, влияющий не только на развитие БА, но и на ее течение и исход: курящим пациентам сложнее достичь контроля, они испытывают более существенное снижение качества жизни и частые обострения [12]. Можно было бы ожидать, что обнаруженная ассоциация диплотипа AVI / AVI с БА и тяжелой бронхиальной обструкцией должна быть обусловлена более высоким ИК у больных данной категории, однако проведенная коррекция на ко-

вариаты не подтверждает данное предположение. Таким образом, первичный эффект диплотипа AVI / AVI на формирование БА реализуется на фоне курения, но не обусловлен его интенсивностью, а в дальнейшем, когда заболевание уже развилось, ОНП *TAS2R38*, по-видимому, определяют степень бронхиальной обструкции вне зависимости от статуса курения. Как было установлено, определенную роль в этом может играть IL-6, повышенный уровень которого обнаружен у носителей диплотипа AVI / AVI.

Функциональная значимость аминокислотных замен, вызванных ОНП *TAS2R38*, хорошо изучена. Так, вариант AVI вызывает увеличение порога активации рецептора, в результате чего его гомозиготные носители не ощущают вкус таких горьких соединений, как фенилтиомочевина и пропилтиоурацил. Гаплотип PAV, напротив, связан с повышенной способностью ощущать вещества, содержащие тиоцианатную группу, при этом гетерозиготы AVI / PAV характеризуются умеренной чувствительностью *TAS2R38* по сравнению с носителями диплотипа PAV / PAV [13].

Компоненты сигаретного дыма, такие, как твердые частицы, N-фирмилнорникотин и котинин способны активировать PAV, но не AVI вариант *TAS2R38* [14]. Вероятно, по этой причине гомозиготы AVI / AVI хуже ощущают горький вкус сигаретного дыма и могут быть более подвержены формированию табачной зависимости. Нами зафиксирована взаимосвязь диплотипа AVI / AVI с курением только у больных БА, хотя ранее ассоциация варианта AVI с этой вредной привычкой была обнаружена в общей популяции европеоидных американцев [15]. В целом данные о влиянии генетических вариантов *TAS2R38* на курение остаются противоречивыми: например, среди жителей Китая выявлена обратная зависимость – частота диплотипа PAV / PAV среди курильщиков была выше, чем AVI / AVI [14]. Вероятнее всего, помимо генетического, существуют другие механизмы нарушения чувствительности *TAS2R*, обусловленные, прежде всего, изменением числа самих рецепторов или их внутриклеточным сигналингом. Так, установлено, что экспрессия различных *TAS2R*, в т. ч. *TAS2R38*, ниже на поверхности языка у курильщиков по сравнению с никогда не курившими лицами [16]. Кроме того, не исключено, что экспрессия *TAS2R* может изменяться под влиянием дополнительных причин, например, воспалительных медиаторов. Таким образом, очевидно, что эффект диплотипов *TAS2R38* на курение будет подвержен модуляции различными факторами, чем может объясняться противоречивость литературных данных.

Установлено, что генетически детерминированная повышенная активность *TAS2R38* на фоне действия сигаретного дыма или неизвестных до настоящего времени эндогенных лигандов носит протективный характер в отношении патогенетических процессов, характерных для БА. Например, известно, что *in vitro* при активации PAV-варианта *TAS2R38* аллилизотиоцианатом на лейкоцитах снижается индуцированная липополисахаридами продукция TNF- α , оказывая таким образом противовоспалительный

Таблица 5
Концентрации цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой с различными диплотипами по однонуклеотидным полиморфизмам TAS2R38

Table 5
Blood serum concentrations of cytokines in the patients with asthma with different diplotypes for single nucleotide polymorphisms TAS2R38

Показатель	AVI / AVI	AVI / PAV	PAV / PAV	Значимость, p
IgE, МЕ / мл	110,1 (45,1–278,5)	96,2 (36,3–227,4)	148,0 (51,1–209,4)	$p_1 = 0,51$
				$p_2 = 0,91$
				$p_3 = 0,51$
IL-2, пг / мл	0,6 (0,0–4,5)	0,1 (0,0–2,2)	1,2 (0,0–1,9)	$p_1 = 0,30$
				$p_2 = 0,91$
				$p_3 = 0,56$
IL-4, пг / мл	4,0 (0,0–10,3)	1,3 (0,0–3,7)	3,5 (0,6–7,9)	$p_1 = 0,19$
				$p_2 = 0,84$
				$p_3 = 0,16$
IL-5, пг / мл	3,2(2,2–8,5)	3,7 (1,6–7,2)	4,9 (2,3–10,3)	$p_1 = 0,68$
				$p_2 = 0,42$
				$p_3 = 0,29$
IL-6, пг / мл	10,5 (6,2–20,2)	6,7 (2,5–11,4)	6,4 (4,3–9,4)	$p_1 = 0,005$
				$p_2 = 0,01$
				$p_3 = 0,67$
IL-9, пг / мл	2,4 (0,6–13,4)	2,6 (1,4–5,6)	3,0 (1,9–5,4)	$p_1 = 0,99$
				$p_2 = 0,61$
				$p_3 = 0,67$
IL-10, пг / мл	2,4 (1,4–4,4)	2,1 (1,4–3,3)	2,5 (2,1–4,0)	$p_1 = 0,28$
				$p_2 = 0,90$
				$p_3 = 0,28$
IL-13, пг / мл	3,9 (1,3–10,6)	4,2 (0,9–6,5)	3,9 (1,3–6,2)	$p_1 = 0,36$
				$p_2 = 0,53$
				$p_3 = 0,98$
IL-17A, пг / мл	0,02 (0,0–0,14)	0,02 (0,0–0,14)	0,02 (0,0–0,22)	$p_1 = 0,79$
				$p_2 = 0,69$
				$p_3 = 0,49$
IL-17F, пг / мл	0,3 (0,0–1,8)	0,3 (0,0–3,7)	0,3 (0,0–1,6)	$p_1 = 0,87$
				$p_2 = 0,86$
				$p_3 = 0,82$
IL-22, пг / мл	6,7 (4,6–10,5)	5,4 (3,7–8,8)	5,4 (3,5–9,2)	$p_1 = 0,17$
				$p_2 = 0,18$
				$p_3 = 0,77$
TNF- α , пг / мл	2,7 (0,0–55,1)	0,0 (0,0–21,6)	8,7 (0,0–36,9)	$p_1 = 0,53$
				$p_2 = 0,90$
				$p_3 = 0,52$
IFN- γ , пг / мл	12,1 (2,4–43,8)	8,3 (2,4–23,3)	9,4 (2,4–17,2)	$p_1 = 0,42$
				$p_2 = 0,30$
				$p_3 = 0,68$
IL-6 / IL-10	4,5 (3,1–5,9)	3,2 (1,7–5,5)	2,4 (1,8–3,2)	$p_1 = 0,07$
				$p_2 = 0,003$
				$p_3 = 0,18$

Примечание: AVI (Ala-Val-Ile) – аланин-валин-изолейцин; PAV (Pro-Ala-Val) – пролин-аланин-валин; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; IFN – интерферон; статистическая значимость различий: p_1 – между носителями AVI / AVI и AVI / PAV, p_2 – между носителями AVI / AVI и PAV / PAV, p_3 – между носителями AVI / PAV и PAV / PAV.
 Note: statistical significance of differences: p_1 – between AVI / AVI and AVI / PAV carriers, p_2 – between AVI / AVI and PAV / PAV carriers, p_3 – between AVI / PAV and PAV / PAV carriers.

эффект [17]. Данное наблюдение косвенно подтверждает полученные результаты: несмотря на то, что уровень TNF- α при БА не зависел от ОНП TAS2R38, концентрация провоспалительного цитокина IL-6 была выше у гомозиготных носителей нефункционального варианта AVI.

В свою очередь, IL-6 является медиатором, играющим важную роль в развитии и прогрессировании БА. По данным метаанализа, его сывороточный уровень действительно увеличен у больных БА [18] и коррелирует с частотой обострений заболевания [19]. Благодаря накопленным данным показано, что IL-6 может служить принципиальным регулятором аллергического воспаления, составляющего основу БА. Установлено, что он снижает апоптоз и способствует дифференцировке Th2-клеток за счет индукции IL-4, при этом дифференцировка лимфоцитов по пути Th1, напротив, ингибируется за счет антагонизма с IFN- γ . IL-6 также может вызывать гиперсекрецию слизи в бронхах благодаря повышению уровня IL-13, а в некоторых условиях способствовать развитию нейтрофильного воспаления и тяжелой БА за счет стимулирующего влияния на продукцию IL-17 и дифференцировки Т-хелперов соответствующего типа [20].

Заключение

Впервые установлено, что ОНП гена TAS2R38 могут быть ассоциированы с развитием БА и тяжестью вентиляционных нарушений. Диплотип AVI / AVI, опосредующий сниженную функциональную активность рецептора, достоверно чаще встречался у курящих больных БА и был взаимосвязан с БА среди курильщиков. Кроме того, носительство данного диплотида было сопряжено с формированием тяжелой бронхиальной обструкции вне зависимости от статуса курения, что может быть обусловлено повышенной продукцией IL-6.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение особенностей экспрессии TAS2R38 на респираторном эпителии и лейкоцитах у больных БА с выявлением их взаимосвязи с клинико-функциональными и биохимическими характеристиками заболевания. Дополнительный интерес может представлять верификация эффекта активации TAS2R38 на продукцию IL-6 *in vitro* в первичных клеточных культурах, полученных от больных БА и здоровых лиц. Также остается неизвестным, какое влияние на экспрессию TAS2R оказывают препараты, применяемые для базисной терапии БА.

Литература

- Wang Z., Li Y., Gao Y. et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-023-02475-6.
- Burnette A., Wang Y., Rane P.B. et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023; 29 (7): 825–834. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.7.825.
- Брызнов 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.

- Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
- Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y. et al. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration.* 2016; 91 (2): 141–150. DOI: 10.1159/000443796.
- Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О. и др. Взаимосвязь полиморфизмов генов TAS2R3, TAS2R4 и TAS2R5 с предрасположенностью к бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024; (92): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17.
- Shivam V. A meta-analysis on polymorphic trait of taste perception mediated by TAS2R38 genotype. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2024; 32 (5): 497–505. DOI: 10.1037/pha0000728.
- Jeruzal-Swiątecka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 Bitter taste receptor polymorphisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps preliminary data in Polish population. *Biomedicines.* 2024; 12 (1): 168. DOI: 10.3390/biomedicines12010168.
- Piatti G., Ambrosetti U., Robino A. et al. Primary ciliary dyskinesia: The impact of taste receptor (TAS2R38) gene polymorphisms on disease outcome and severity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (9): 727–731. DOI: 10.1159/000508938.
- Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
- Said E.A., Al-Reesi I., Al-Shizawi N. et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 3915–3924. DOI: 10.1002/jmv.26654.
- Thomson N.C., Polosa R., Sin D.D. Cigarette smoking and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (11): 2783–2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
- Bufe B., Breslin P.A., Kuhn C. et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 2005; 15 (4): 322–327. DOI: 10.1016/j.cub.2005.01.047.
- Qi F.Y., Zhu Z.H., Li M. et al. Genetic variations in the bitter taste receptor gene TAS2R38 are related to cigarette smoking behavior in Han Chinese smokers. *Genes Genomics.* 2022; 44 (11): 1363–1374. DOI: 10.1007/s13258-022-01311-3.
- Risso D.S., Kozlitina J., Sainz E. et al. Genetic variation in the TAS2R38 bitter taste receptor and smoking behaviors. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0164157. DOI: 10.1371/journal.pone.0164157.
- Aoki M., Takao T., Takao K. et al. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12 (1): 12. DOI: 10.1186/1617-9625-12-12.
- Tran H.T.T., Stetter R., Herz C. et al. Allyl isothiocyanate: A TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12: 669005. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669005.
- Pan R., Kuai S., Li Q. et al. Diagnostic value of IL-6 for patients with asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s13223-023-00794-3.
- Peters M.C., Mauger D., Ross K.R. et al. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (7): 973–982. DOI: 10.1164/rccm.201909-1813OC.
- Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.

Поступила: 26.02.25
Принята к печати: 04.07.25

References

- Wang Z., Li Y., Gao Y. et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir. Res.* 2023; 24 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-023-02475-6.

2. Burnette A., Wang Y., Rane P.B. et al. Incremental cost burden among patients with severe uncontrolled asthma in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2023; 29 (7): 825–834. DOI: 10.18553/jmcp.2023.29.7.825.
3. 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).
4. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
5. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y. et al. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration.* 2016; 91 (2): 141–150. DOI: 10.1159/000443796.
6. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O. et al. [Association of TAS2R3, TAS2R4 and TAS2R5 gene polymorphism with predisposition to asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2024; (92): 8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17 (in Russian).
7. Shivam V. A meta-analysis on polymorphic trait of taste perception mediated by TAS2R38 genotype. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2024; 32 (5): 497–505. DOI: 10.1037/pha0000728.
8. Jeruzal-Swiątecka J., Borkowska E.M., Borkowska M., Pietruszewska W. TAS2R38 Bitter taste receptor polymorphisms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps preliminary data in Polish population. *Biomedicines.* 2024; 12 (1): 168. DOI: 10.3390/biomedicines12010168.
9. Piatti G., Ambrosetti U., Robino A. et al. Primary ciliary dyskinesia: The impact of taste receptor (TAS2R38) gene polymorphisms on disease outcome and severity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (9): 727–731. DOI: 10.1159/000508938.
10. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis)]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572 (in Russian).
11. Said E.A., Al-Reesi I., Al-Shizawi N. et al. Defining IL-6 levels in healthy individuals: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 3915–3924. DOI: 10.1002/jmv.26654.
12. Thomson N.C., Polosa R., Sin D.D. Cigarette smoking and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (11): 2783–2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
13. Bufo B., Breslin P.A., Kuhn C. et al. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr. Biol.* 2005; 15 (4): 322–327. DOI: 10.1016/j.cub.2005.01.047.
14. Qi F.Y., Zhu Z.H., Li M. et al. Genetic variations in the bitter taste receptor gene TAS2R38 are related to cigarette smoking behavior in Han Chinese smokers. *Genes Genomics.* 2022; 44 (11): 1363–1374. DOI: 10.1007/s13258-022-01311-3.
15. Risso D.S., Kozlitina J., Sainz E. et al. Genetic variation in the TAS2R38 bitter taste receptor and smoking behaviors. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0164157. DOI: 10.1371/journal.pone.0164157.
16. Aoki M., Takao T., Takao K. et al. Lower expressions of the human bitter taste receptor TAS2R in smokers: reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Tob. Induc. Dis.* 2014; 12 (1): 12. DOI: 10.1186/1617-9625-12-12.
17. Tran H.T.T., Stetter R., Herz C. et al. Allyl isothiocyanate: A TAS2R38 receptor-dependent immune modulator at the interface between personalized medicine and nutrition. *Front. Immunol.* 2021; 12: 669005. DOI: 10.3389/fimmu.2021.669005.
18. Pan R., Kuai S., Li Q. et al. Diagnostic value of IL-6 for patients with asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s13223-023-00794-3.
19. Peters M.C., Mauger D., Ross K.R. et al. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (7): 973–982. DOI: 10.1164/rccm.201909-1813OC.
20. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.

Received: February 26, 2025

Accepted for publication: July 04, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Наумов Денис Евгеньевич — к. м. н., заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: denn1985@bk.ru (SPIN-код: 9818-3790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>)

Denis E. Naumov, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: denn1985@bk.ru (SPIN-code: 9818-3790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>)

Котова Олеся Олеговна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru (SPIN-код: 7892-4969; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1984-2596>)

Olesya O. Kotova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru (SPIN-code: 7892-4969; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1984-2596>)

Гассан Дина Анатольевна — к. м. н., заведующая лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: dani-shi@mail.ru (SPIN-код: 8616-1673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>)

Dina A. Gassan, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and

Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: dani-shi@mail.ru (SPIN-code: 8616-1673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>)

Шелудько Елизавета Григорьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: liza.sheludko@mail.ru (SPIN-код: 5991-6089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-5198>)

Elizaveta G. Shelud'ko, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: liza.sheludko@mail.ru (SPIN-code: 5991-6089; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-5198>)

Афанасьева Евгения Юрьевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru (SPIN-код: 4447-8170; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6882-6226>)

Evgeniya Yu. Afanasyeva, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru (SPIN-code: 4447-8170; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6882-6226>)

Конов Андрей Викторович — младший научный сотрудник лаборатории механизмов вирус-ассоциированных патологий развития Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail:

andrkonov@vk.com (SPIN-код: 6301-4593; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4615-1455>)

Andrey V. Konev, Junior Researcher, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: andrkonev@vk.com (SPIN-code: 6301-4593; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4615-1455>)

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией функциональных методов исследования дыха-

тельной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-код: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Juliy M. Perelman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Functional Methods for Studying the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-code: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Участие авторов

Наумов Д.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста

Котова О.О. — сбор и обработка материала

Гассан Д.А. — сбор и обработка материала

Шелудько Е.Г. — сбор и обработка материала

Афанасьева Е.Ю. — сбор и обработка материала

Конеv А.В. — сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание текста

Перельман Ю.М. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста

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

Authors Contribution

Naumov D.E. — development of the concept and design of the study, writing the text

Kotova O.O. — collection and processing of the data

Gassan D.A. — collection and processing of the data

Shelud'ko E.G. — collection and processing of the data

Afanasyeva E.Yu. — collection and processing of the data

Konev A.V. — collection and processing of the data, statistical analysis of the data, writing the text

Perelman Yu.M. — development of the concept and design of the study, 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.

Эффективность и безопасность ингаляционной терапии термической гелий-кислородной смесью у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией

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

Наиболее грозным осложнением и самой частой причиной госпитализации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является дыхательная недостаточность (ДН), при лечении которой активно используется респираторная поддержка. Однако у 30 % больных с тяжелым обострением ХОБЛ в сочетании с гипоксемией и гиперкапнией респираторная поддержка неэффективна, что обуславливает необходимость поиска новых способов коррекции ДН. **Целью** исследования явилось определение эффективности и безопасности термического гелиокса ($t\text{-He/O}_2$) в лечении обострения ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (III группа согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). **Материалы и методы.** В сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование были включены пациенты ($n = 80$: 49 мужчин, 31 женщина) 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), осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и ЛАГ. Пациенты ($n = 80$), сходные по демографическим, клиническим и функциональным показателям и получавшие на фоне стандартной медикаментозной терапии неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) при создании двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме (*Biphasic Positive Airway Pressure – BiPAP S / T*) и кислород (O_2) для поддержания уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) 95–97 %, были распределены на 2 группы: больные 1-й группы ($n = 40$: 25 мужчин, 15 женщин) 2 раза в день в течение 30 мин (всего 60 мин в день) получали ингаляции $t\text{-He/O}_2$; пациенты 2-й группы ($n = 40$: 24 мужчины, 16 женщин) ингаляции $t\text{-He/O}_2$ не получали. Оценивались динамика клинического состояния пациентов, газообмена в легких, кислотно-щелочного равновесия, фракции сброса слева направо, доставки кислорода, интегральных показателей гемодинамики, функции внешнего дыхания, толерантности к физической нагрузке (ТФН). **Результаты.** При применении $t\text{-He/O}_2$ у пациентов с ХОБЛ с гиперкапнической, гипоксемической ДН и ЛАГ на фоне стандартной терапии продемонстрированы положительное влияние не только на клиническое состояние пациентов, но и на показатели центральной гемодинамики, а также достоверное улучшение функции внешнего дыхания, ТФН, газового состава артериальной крови, кислотно-щелочного равновесия и фракции внутрileгочного сброса крови, парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови, насыщение гемоглобина кислородом, а также концентрации гидрокарбонат-ионов и лактата в артериальной крови по сравнению с таковыми показателями у пациентов контрольной группы. **Заключение.** Установлено, что ингаляции $t\text{-He/O}_2$ на фоне НИВЛ безопасны и более эффективны по сравнению с кислородотерапией, при этом улучшается работа сердца и клиническое состояние больных, уменьшаются выраженность диспноэ и признаки гипоксемии и гиперкапнии, повышается ТФН за счет увеличения доставки кислорода к тканям, нормализации газообмена в легких, снижения фракции шунта и восстановления уровня бикарбонатов и лактата крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная артериальная гипертензия, дыхательная недостаточность, гипоксемия, гиперкапния, термический гелиокс.

Конфликт интересов: Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Работа проводилась без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 209 от 28.06.21). От пациентов получено добровольное информированное согласие на использование медицинских данных без указания персональных.

© Шогенова Л.В., 2025

Для цитирования: Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность ингаляционной терапии термической гелий-кислородной смесью у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 511–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-511–521

Efficacy and safety of inhalation therapy with thermal helium-oxygen mixture in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic and hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension

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 most formidable complication and the most common reason for hospitalization of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is respiratory failure (RF), in the treatment of which respiratory support is actively used. However, respiratory support is ineffective in 30% of patients with severe exacerbation of COPD combined with hypoxemia and hypercapnia, which necessitates the search for new methods to correct RF. **The aim** of the study was to determine the efficacy and safety of thermal heliox (t-He/O₂) in the treatment of exacerbation of COPD complicated by hypoxemic and hypercapnic RF and secondary pulmonary hypertension (PH) (group III according to the classification of the World Health Organization). **Methods.** The comparative controlled parallel prospective study included patients ($n = 80$: 49 men, 31 women) with exacerbation of COPD of categories C and D according to the criteria of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2021 – 2023), complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and PH. The patients ($n = 80$) were similar in demographic, clinical and functional parameters and received noninvasive ventilation (NIV) with biphasic positive airway pressure (BiPAP S/T) and oxygen (O₂) to maintain hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) at 95–97% in addition to standard drug therapy. The patients were divided into 2 groups: group 1 ($n = 40$: 25 men, 15 women) received t-He/O₂ inhalations twice a day for 30 min (a total of 60 min per day); group 2 ($n = 40$: 24 men, 16 women) did not receive t-He/O₂ inhalations. The dynamics of the clinical condition of patients, gas exchange in the lungs, acid-base balance, left-to-right shunt fraction, oxygen delivery, integral hemodynamic indices, external respiratory function (ERF), and exercise tolerance (ET) were assessed. **Results.** When using t-He/O₂ in patients with COPD with hypercapnic, hypoxemic DN and PH against the background of standard therapy, a positive effect was demonstrated not only on the clinical condition of patients, but also on central hemodynamics, as well as a significant improvement in ERF, ET, arterial blood gas composition, acid-base balance and intrapulmonary shunt fraction, partial pressure of oxygen and carbon dioxide in arterial blood, hemoglobin oxygen saturation, as well as the concentration of bicarbonate ions and lactate in arterial blood compared with such indices in patients in the control group. **Conclusion.** It has been established that t-He/O₂ inhalations in parallel with NIVL are safe and effective compared to oxygen therapy, while improving cardiac function and the clinical condition of patients, reducing the severity of dyspnea and signs of hypoxemia and hypercapnia, increasing the ET due to increased oxygen delivery to tissues, normalizing gas exchange in the lungs, reducing the shunt fraction, and restoring the level of bicarbonates and lactate in the blood.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary arterial hypertension, respiratory failure, hypoxemia, hypercapnia, thermal heliox.

Conflict of interest. The author declares 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 June 28, 2021). Consents were obtained from the patients to use their medical data without any personal data.

© Shogenova L.V., 2025

For citation: Shogenova L.V. Efficacy and safety of inhalation therapy with thermal helium-oxygen mixture in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic and hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 511–521 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-511-521

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вне зависимости от степени тяжести является хроническим воспалительным заболеванием преимущественно дистального отдела дыхательных путей (бронхит) и дегенерацией эластических волокон альвеол (эмфизема). Наиболее грозным осложнением и самой частой причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ является дыхательная недостаточность (ДН) — клинический синдром, который характеризуется неспособностью дыхательной системы поддерживать адекватные уровни парциальное напряжение кислорода (PaO₂) и / или углекислого газа (PaCO₂) в артериальной крови [1].

При гипоксемической и гиперкапнической ДН [2, 3] требуется не только интенсивная терапия, но и применение технически сложных методов лечения [4, 5]. Лечение включает в себя ряд мероприятий с уче-

том патофизиологии заболевания и респираторную поддержку, обеспечивающую временное замещение респираторной функции (кислородотерапия, высокопоточная кислородотерапия, неинвазивная (НИВЛ) и искусственная (ИВЛ) вентиляция легких) [6]. Однако активно используемая респираторная поддержка у больных с тяжелым обострением ХОБЛ в сочетании с гипоксемией и гиперкапнией в 30 % случаев неэффективна [7]. Это обуславливает необходимость поиска новых способов коррекции ДН у пациентов с обострением ХОБЛ.

Целью исследования явилось определение эффективности и безопасности термического гелиокса (t-He/O₂) в лечении обострения ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (III

группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения).

Материалы и методы

Проведено сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Исходно обследованы пациенты ($n = 132$) с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ.

Критериям включения в исследование соответствовали 80 пациентов, которые случайным образом были распределены на 2 группы:

- 1-я (основная) ($n = 40$: 25 мужчин (средний возраст — $71,2 \pm 1,8$ года); 15 женщин (средний возраст — $71,2 \pm 1,8$ года)). Пациенты основной группы получали ингаляцию $t\text{-He/O}_2$ в течение 60 мин в день (2 раза в день: в течение 30 мин утром через 120 мин после завтрака и в течение 30 мин вечером до еды) на фоне стандартной медикаментозной терапии согласно рекомендациям по критериям Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), 2021–2023), а также НИВЛ в режиме BiPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) — создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме и кислородотерапию для поддержания уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) 95–97 %;

- 2-я (контрольная) ($n = 40$: 24 мужчины (средний возраст — $69,5 \pm 1,4$ года); 16 женщин (средний возраст — $70,7 \pm 1,9$ года)), получавшие только стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям GOLD (2021–2023), НИВЛ в режиме BiPAP S / T и кислородотерапию для поддержания SpO_2 95–97 %.

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

У всех пациентов за предшествующий год отмечено как минимум 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация. В основной и контрольной группах были пациенты с ХОБЛ категории C и D по критериям GOLD (2021–2023) (13,2 и 86,8 % соответственно).

Исходно у 48 % пациентов основной и 43 % лиц контрольной группы наблюдались признаки снижения преднагрузки (табл. 2), т. е. объем циркулирующей крови не соответствовал объему сосудистого русла, а последний не соответствовал метаболическим потребностям организма.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ (группа C и D по критериям GOLD, 2021–2023);
- стадия тяжелого обострения (GOLD, 2021–2023);
- гипоксемическая ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.) / гиперкапническая ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) ДН при фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) 21 %;

Таблица 1
Исходные значения антропометрических, функциональных параметров, показателей газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного равновесия пациентов; Me (Q25; Q75)

Table 1
Initial anthropometric characteristics, functional parameters, arterial blood gas composition, and acid-base balance of the patients; Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа ($n = 40$)	Контрольная группа ($n = 40$)	p
Возраст, годы	69,4 (65; 72)	70,6 (66; 72)	$> 0,05$
Масса тела, кг	61,4 (60; 84)	62,5 (58; 72)	$> 0,05$
Рост, см	171 (165; 180)	170 (165; 175)	$> 0,05$
ИМТ, кг / м ²	21,7 (620; 31)	20,6 (18; 22)	$> 0,05$
Пол:			$> 0,05$
• мужской	28	24	
• женский	12	15	
Диспноэ, баллы	8,3 (5,2; 9,2)	8,2 (5,0; 9,2)	$> 0,05$
Энцефалопатия, баллы	0,8 (0,5; 1,2)	0,8 (0,5; 1,3)	$> 0,05$
ЧДД в минуту	28 (24; 30)	29 (25; 32)	$> 0,05$
ЧСС в минуту	109 (98; 115)	112 (95; 120)	$> 0,05$
САД, мм рт. ст.	149 (65; 72)	142 (65; 72)	$> 0,05$
pH	7,30 (7,29; 7,30)	7,30 (7,28; 7,31)	$> 0,05$
PaO_2 , мм рт. ст.	54,0 (49,7; 57,0)	52,0 (49,7; 54,0)	$> 0,05$
PaCO_2 , мм рт. ст.	54,0 (51,5; 55,0)	55,0 (54,0; 58,7)	$> 0,05$
SaO_2 , %	79,0 (75,0; 81,2)	84,0 (82,0; 88,0)	$> 0,05$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЧДД – частота дыхательных движений (вдохов в минуту); ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; pH – концентрация (активность) ионов H^+ ; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO_2 – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом.

Таблица 2
Исходные значения показателей интегральной оценки центральной и легочной гемодинамики; Me (Q25; Q75)Table 2
Initial integrated assessment of central and pulmonary hemodynamics; Me (Q25; Q75)

Показатель	Норма	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 40)	p
ВОЛ, %	± 20	20,0 (17,0; 24,2)	20,5 (18,0; 25,0)	> 0,05
ИСИ, 1 / с ²	15 ± 0,23	0,7 (0,6; 0,7)	0,5 (0,6; 0,7)	> 0,05
ИСМ, 10 ³ × 1 / с	62 ± 12	57,0 (54,7; 60,0)	54,5 (53,0; 657,0)	> 0,05
ИНО, %	± 20	–50 (–100; 80)	–80 (–150; 70)	< 0,05
ФВ ЛЖ, %	60 ± 3	58,5 (54,7; 55,0)	65,5 (63,2; 62,0)	> 0,05
ПИПСС, 10 ^{–3} дин·с / см ⁵ / м ²	150 ± 30	582 (555; 696)	735 (545; 870)	< 0,05
ИУР ЛЖ, г·м / уд. / м ²	61 ± 12	58 (55; 63)	60 (56; 65)	> 0,05
КДО, мл / м ²	81 ± 16	69,5 (67,0; 73,0)	60,0 (56,0; 65,0)	< 0,05
АД _{ср.} , мм рт. ст.	90 ± 18	115 (80; 125)	120 (85; 130)	> 0,05
УИ, мл / уд. / м ²	47 ± 9	35 (25; 42)	37 (30; 45)	> 0,05
SI, л / мин / м ²	3,3 ± 0,7	2,8 (2,5; 3,1)	2,5 (2,4; 2,8)	< 0,05
DO ₂ , мл / мин / м ²	605 ± 121	445 (380; 282)	445 (410; 520)	< 0,05
ИБ, %	0 ± 100	–271 (–325; –230)	–283 (–330; –237)	> 0,05
КР, у. е.	5 ± 1	4 (2; 6)	2 (1; 4)	< 0,05

Примечание: ВОЛ – волемический индекс; ИСИ – индекс состояния инотропии; ИСМ – индекс сократимости миокарда; ИНО – инотропия (сократимость левого желудочка); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПИПСС – пульсовый индекс периферического сосудистого сопротивления; ИУР ЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка; КДО – индекс конечного диастолического объема; АД_{ср.} – среднее артериальное давление; УИ – ударный индекс; SI (Stiffness Index) – индекс ригидности сосудов (сердечный индекс); DO₂ – показатель доставки кислорода к тканям; ИБ – интегральный баланс; КР – кардиальный резерв.

- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 25 мм рт. ст.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго < 10 баллов);
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 или > 160 в минуту);
- обильная секреция мокроты, рвота, препятствующие проведению ингаляционной терапии;
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции на момент включения в исследование.

Дизайн исследования. Ингаляционная терапия t-He/O₂ проводилась ежедневно в течение 10 суток. У всех пациентов 1-й и 2-й группы исходно и в конце ингаляции, в 1, 4, 7 и 10-й день утром, оценивались следующие показатели: ЧСС, частота дыхательных движений (ЧДД), степень тяжести одышки (по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета) (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC); оценка в баллах по шкале субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга); SpO₂, pH, PaO₂, PaCO₂, насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO₂, %); концентрация бикарбоната (HCO₃[–]), лактата в крови, СДЛА, фракция выбро-

са (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), толерантность к физической нагрузке (ТФН) в соответствии со стандартным протоколом [8], физиологические показатели по результатам интегрального мониторинга («Симона 111», Россия).

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). Согласие пациентов на участие в данном исследовании составлено на основании работы А.Г.Чучалина [9]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ. При проведении статистического анализа использована программа *GraphPad Prism 8*. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рандомизация групп по исходным количественным показателям осуществлялась с помощью непарного t-теста и критерия Манна–Уитни, сравнение качественных данных проводилось с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 с поправкой Йетса или с помощью присвоения условных значений с последующим анализом с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для установления одновременного влияния группы и продолжительности воздействия и оценки взаимодействия между этими факторами использовался двухфакторный дисперсионный анализ *Two-way ANOVA*. Исключение статистических выбросов проводилось с использованием критерия ROUT при

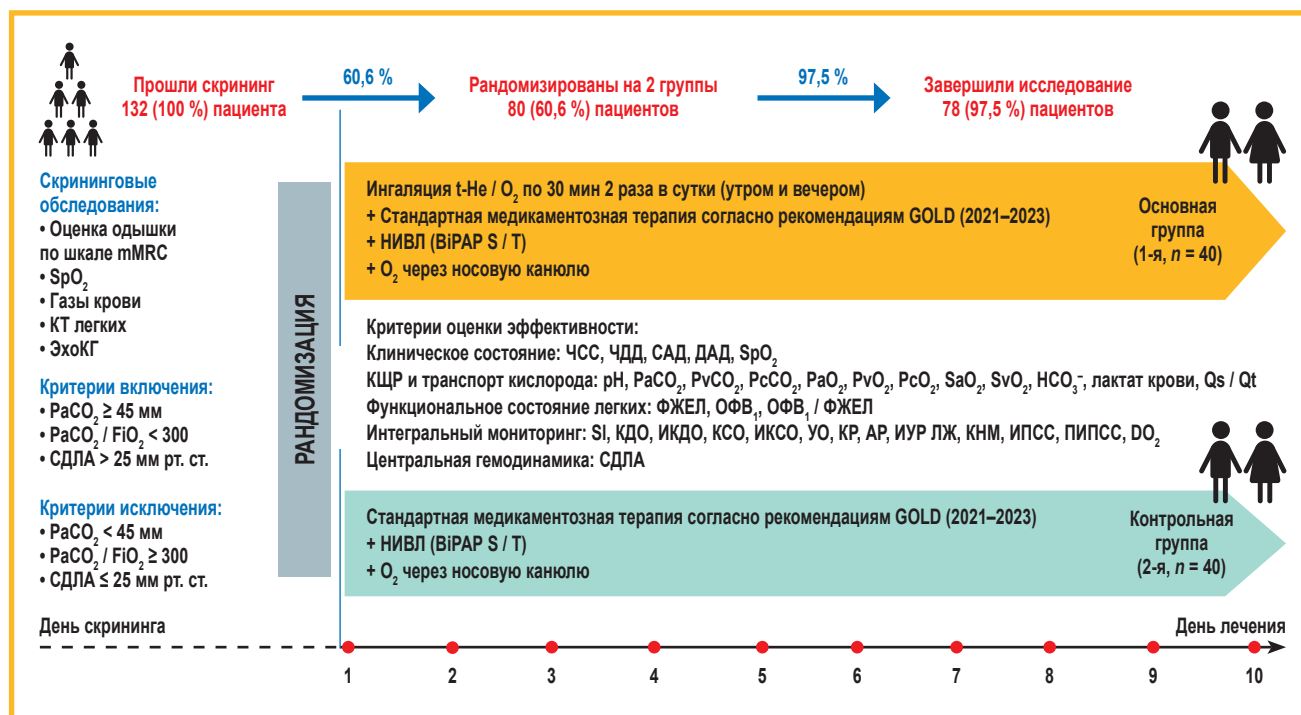


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: SpO_2 — насыщение гемоглобина крови кислородом; КТ — компьютерная томография; ЭхоКГ — эхокардиография; $PaCO_2$ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; t-He/ O_2 — термический гелиокс; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких; НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких; BiPAP S / T (Biphasic Positive Airway Pressure) — создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление; КЩР — кислотно-щелочное равновесие; парциальное напряжение: PaO_2 — кислорода в артериальной крови, $PaCO_2$ — углекислого газа в артериальной крови, PvO_2 — кислорода в смешанной венозной крови, $PvCO_2$ — углекислого газа в смешанной венозной крови, PcO_2 — кислорода капиллярной крови, $PcCO_2$ — углекислого газа капиллярной крови; SaO_2 — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; SvO_2 — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом; HCO_3^- — концентрация бикарбоната; Q_s / Q_t — фракция шунта (венозного перемешивания); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; SI (Stiffness Index) — индекс жесткости сосудов (сердечный индекс); КДО — конечный диастолический объем; ИКДО — индекс конечного диастолического объема; КСО — конечный систолический объем; ИКСО — индекс конечного систолического объема; УО — ударный объем; КР — кардиальный резерв; АР — адаптационный резерв; ИУР ЛЖ — индекс ударной работы левого желудочка; КНМ — коэффициент напряжения миокарда; ИПСС — индекс периферического сосудистого сопротивления; ПИПСС — пульсовый индекс периферического сосудистого сопротивления; DO_2 — показатель доставки кислорода к тканям.

Figure 1. Study design

$Q \leq 1\%$. Качественные данные описывались абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (Q_{25} ; Q_{75}). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям клинического состояния, газового состава крови, гемодинамики, что позволило провести сравнение результатов исследования.

Объективных, связанных с процедурой, побочных эффектов на фоне терапии t-He/ O_2 не наблюдалось. По причине несоблюдения требований протокола и невыполнения обязанностей пациента, перечисленных в форме добровольного информированного согласия, из исследования выбыли 2 пациента контрольной группы (на 3-й день) и 2 пациента основной группы (на 2-й день).

Влияние термического гелиокса на клиническое состояние пациентов

В основной группе положительный эффект отмечался у всех 38 пациентов, в то время как в контрольной группе — у 24 из 38 больных. ЧДД (от $23,0 \pm 1,2$ до $16,8 \pm 0,8$ в минуту в основной группе и от $23,2 \pm 1,3$ до $17,3 \pm 0,6$ в минуту — в контрольной группе ($p < 0,05$)). Исходно у всех пациентов наблюдалась тахикардия, различий по ЧСС между группами не отмечено; в среднем значение ЧСС по 2 группам составляло $93,9 \pm 4,9$ в минуту. Различия между основной и контрольной группой отмечено на 3-й ($78,5 \pm 5,7$ vs $88,5 \pm 4,5$ в минуту), 4-й ($77,2 \pm 5,5$ vs $87,3 \pm 3,7$ в минуту), 9-й ($71,9 \pm 4,0$ vs $78,8 \pm 2,9$ в минуту) и 10-й ($69,5 \pm 3,9$ vs $77,3 \pm 3,6$ в минуту) дни ($p < 0,05$).

При сравнении данных в 1-й и 10-й дни в обеих группах отмечалось улучшение субъективной оценки пациентами своего состояния (снижение оценки в баллах по модифицированной шкале Борга с $6,35 \pm 0,9$ до $2,1 \pm 0,7$ в основной группе и с $6,8 \pm 0,8$ до $3,8 \pm 1,0$ — в контрольной группе ($p < 0,05$)). В основной

группе это изменение было статистически значимым и отмечалось во 2-й и 3-й дни (снижение до $5,5 \pm 1,1$ и $3,1 \pm 0,2$ балла соответственно), а в контрольной группе – в 3-й день (снижение до $5,9 \pm 1,0$ балла), после чего в контрольной группе показатель значительно не изменялся до 7-го дня включительно.

Влияние t-He/O₂ на показатели газового состава артериальной крови, кислотно-щелочного равновесия и фракцию внутрилегочного сброса крови павциентов представлено в табл. 2.

Исходно в контрольной группе среднее значение отношения Qs / Qt было выше, чем в основной. В основной группе среднее значение этого показателя существенно снизилось в 3-й день ($p < 0,05$), после чего снижение продолжалось, но оно не было статистически значимым. В контрольной группе наблюдались различия среднего значения фракции шунта (венозного перемешивания) (Qs / Qt) в 3-й день по сравнению с 1-м днем и в 10-й день по сравнению с 7-м днем. Референсный уровень не был достигнут ни в одной из групп. Различия между группами были отмечены во все дни измерений (табл. 3).

Влияние термического гелиокса на показатели центральной гемодинамики

Систолическое давление в легочной артерии. Различий между группами не отмечалось. К концу исследования

было отмечено значительное снижение СДЛА в обеих группах.

Фракция выброса. К 10-му дню в обеих группах отмечалось статистически значимое увеличение ФВ по сравнению с исходным значением в 1-й день (с $58,9 \pm 5,3$ до $62,3 \pm 5,1$ % – в основной и с $58,3 \pm 4,4$ до $62,0 \pm 5,1$ % – в контрольной группе; $p < 0,05$). Различия между группами не были выявлены ни в один из дней (рис. 2).

Влияние t-He/O₂ на динамику интегральных показателей гемодинамики представлено в табл. 4.

Влияние термического гелиокса на динамику толерантности к физической нагрузке

Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста, исходно была сопоставима во всех группах и в среднем составляла 55 ± 2 м. За время наблюдения этот показатель статистически значимо увеличился в основной группе. В конце наблюдения средние значения данного показателя в основной группе составляли 335 ± 37 м, в контрольной – 280 ± 42 м. К концу наблюдения дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста, увеличилась на 461 ± 67 и 421 ± 90 %_{исх.} в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, ингаляция t-He/O₂ на фоне НИВЛ безопасна и более эффективна, чем кислородотера-

Таблица 3
Показатели газового состава артериальной крови и фракции внутрилегочного сброса (M ± SD)

Table 3
Arterial blood gas composition and intrapulmonary shunt fraction (M ± SD)

Показатель	Основная группа (n = 40)				Контрольная группа (n = 40)			
	1-й день	3-й день	7-й день	10-й день	1-й день	3-й день	7-й день	10-й день
pH, у. е.	7,29 ± 0,01	7,33 ± 0,01*	7,39 ± 0,037*,***	7,41 ± 0,03*,***	7,29 ± 0,02	7,34 ± 0,02**	7,37 ± 0,03**	7,38 ± 0,03**
PaCO ₂ , мм рт. ст.	53,7 ± 3,7***	47,7 ± 3,43*,***	44,2 ± 2,1*,***	41,6 ± 1,9*,***	56,2 ± 4,4	53,4 ± 4,1**	51,1 ± 3,7**	45,2 ± 4,3**
PaO ₂ , мм рт. ст.	53,6 ± 5,0	69,2 ± 4,6*,***	76,6 ± 2,6*,***	76,6 ± 2,6*,***	51,8 ± 3,3	58,4 ± 3,3**	65,6 ± 4,2**	72,1 ± 3,9**
SaO ₂ , %	78,2 ± 4,3***	82,1 ± 6,4*,***	90,6 ± 4,2*	93,0 ± 1,7	83,6 ± 5,6	86,4 ± 5,1**	88,6 ± 4,2	90,6 ± 2,4
HCO ₃ ⁻ , ммоль / л	32,9 ± 1,5***	22,4 ± 1,5*,***	19,2 ± 0,93*,***	17,4 ± 2,1*,***	30,5 ± 1,8	26,4 ± 2,0**	25,5 ± 2,3	23,6 ± 1,5**
Лактат, ммоль / л	2,9 ± 0,8	0,7 ± 0,4*,***	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,4	2,8 ± 0,6	2,1 ± 0,5**	0,5 ± 0,2**	0,43 ± 0,2
Qs / Qt, %	24,3 ± 5,9***	11,1 ± 3,7*,***	8,6 ± 2,1***	6,9 ± 1,8,***	28,5 ± 5,7	24,4 ± 6,3**	22,7 ± 6,0**	18,2 ± 4,5

Примечание: PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; HCO₃⁻ – концентрация бикарбоната; Qs / Qt – фракция шунта (венозного перемешивания); pH: внутригрупповое сравнение в 3, 7, 10-й (*, ***) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 7-й и 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); PaCO₂: внутригрупповое сравнение в 3, 7, 10-й (*, ***) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 3, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); PaO₂: внутригрупповое сравнение в 3, 7, 10-й (*, ***) дни по сравнению с днем предыдущего измерения, $p < 0,05$; межгрупповое сравнение в 3, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); SaO₂: внутригрупповое сравнение в 3, 7 (*) и 3-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 3-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); HCO₃⁻: внутригрупповое сравнение в 3, 7, 10-й (*) и 3-й и 10-й (***) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 3, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); Лактат: внутригрупповое сравнение в 3-й (*) и 3, 7-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 3-й (***) день в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); Qs / Qt: внутригрупповое сравнение в 3-й (*) и 3, 7-й (***) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 3, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Note: pH: intragroup comparison on days 3, 7, 10 (*, **) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); intergroup comparison on days 7 and 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); PaCO₂: intragroup comparison on days 3, 7, 10 (*, ***) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); intergroup comparison on days 1, 3, 7, 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); PaO₂: intragroup comparison on days 3, 7, 10 (*, ***) compared to the day of the previous measurement, $p < 0,05$; intergroup comparison on days 3, 7, 10 (***) in the study group compared with the control group ($p < 0,05$); SaO₂: intragroup comparison on days 3, 7 (*) and 3 (**) compared with the day of the previous measurement ($p < 0,05$); intergroup comparison on days 1, 3 (***) in the study group compared with the control group ($p < 0,05$); HCO₃⁻: intragroup comparison on days 3, 7, 10 (*) and 3 and 10 (**) compared with the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 1, 3, 7, 10 (***) in the study group compared with the control group ($p < 0,05$); Lactate: intragroup comparison on days 3 (*) and 3, 7 (**) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); intergroup comparison on day 3 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); Qs/Qt: intragroup comparison on days 3 (*) and 3, 7 (**) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); intergroup comparison on days 1, 3, 7, 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$).

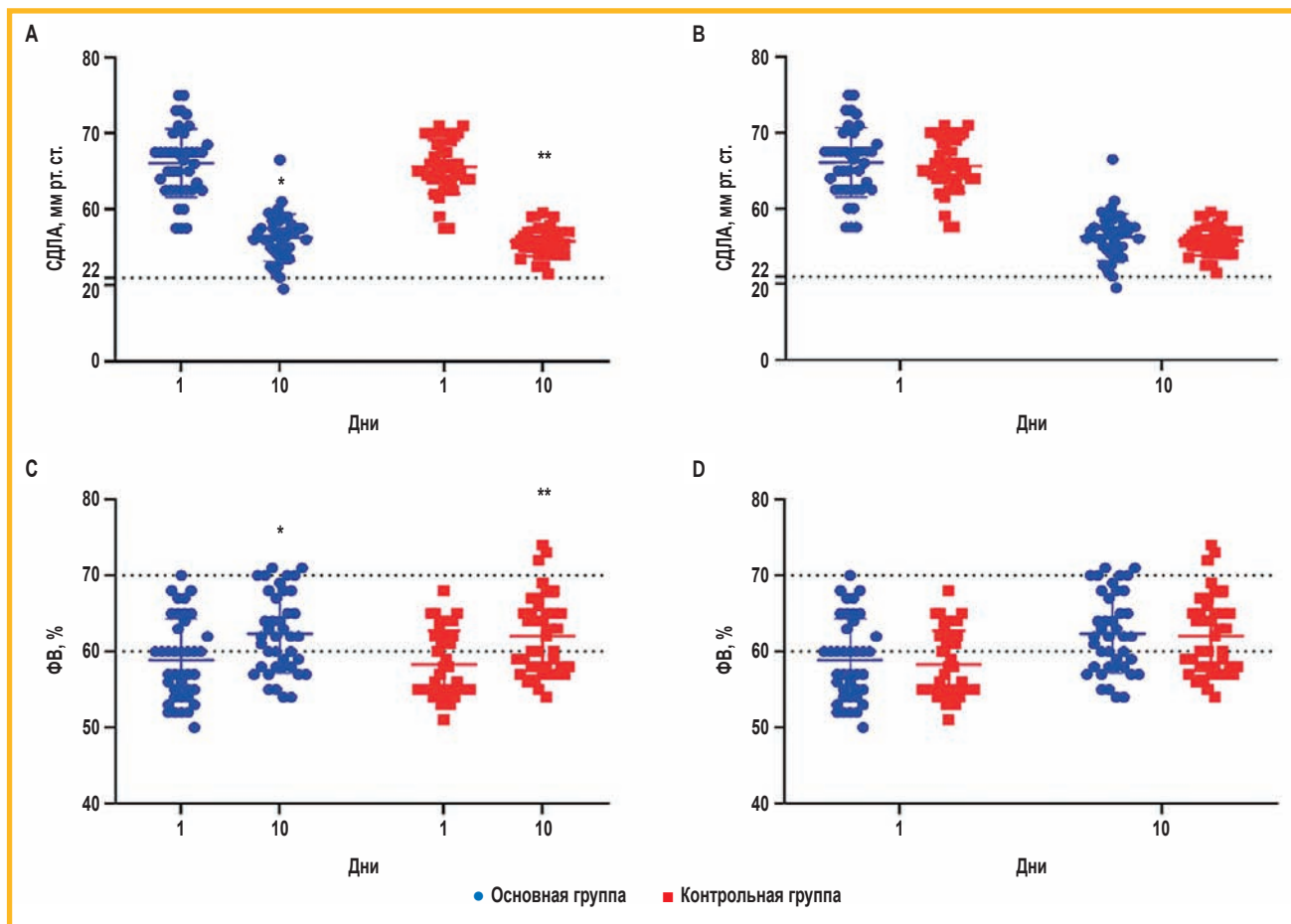


Рис. 2. Систолическое давление в легочной артерии в 1-й и 10-й дни: А – внутригрупповое сравнение в 10-й (***) день по сравнению с 1-м днем ($p < 0,05$); В – межгрупповое сравнение. Фракция выброса в 1-й и 10-й дни; С – внутригрупповое сравнение в 10-й (***) день по сравнению с 1-м днем ($p < 0,05$); D – межгрупповое сравнение. Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса.

Figure 2. Pulmonary artery systolic pressure on days 1 and 10: A, intragroup comparison on day 10 (***) compared to day 1 ($p < 0.05$); B, intergroup comparison. Ejection fraction on days 1 and 10; C, intragroup comparison on day 10 (***) compared to day 1 ($p < 0.05$); D, intergroup comparison.

пия; t-He/O₂ позволяет улучшить клиническое состояние больных, уменьшить выраженность диспноэ, признаки гипоксемии и гиперкапнии, улучшить работу сердца и повысить ТФН за счет повышения доставки кислорода к тканям, нормализации газообмена в легких, снижении фракции шунта, восстановления уровня бикарбонатов и лактата крови.

Обсуждение

При обострении ХОБЛ, осложненной гипоксемической и гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, главной задачей терапии является улучшение вентиляции, направленное на повышение статической податливости легких, снижение сопротивления дыхательных путей и восстановление доставки кислорода к тканям [9]. Отсутствие рекомендаций и контроля над терапией кислородом повышает риск развития тяжелой гиперкапнии до 90 % [10, 11]. Остается актуальной проблема коррекции ДН путем замены в дыхательной смеси азота гелием [12, 13].

По результатам исследования продемонстрирована безопасность применения t-He/O₂. Ни у одного пациента клинически значимых побочных эффектов

не возникло. Наблюдались хорошая переносимость t-He/O₂, компенсация клинического состояния, нормализация PaO₂ и PaCO₂, уменьшение выраженности одышки и тахикардии.

Терапия t-He/O₂ проводилась пациентам с тяжелым течением ХОБЛ в период обострения с признаками гипоксемической и гиперкапнической ДН среднетяжелой и тяжелой степени и вторичной ЛАГ. Это была группа пациентов, у которых повышение FiO₂ провоцировало повышение PaCO₂, а изменение режимов вентиляции при НИВЛ не приводило к значительному улучшению клинического состояния, хотя при этом и регистрировалось достоверное увеличение значений PaO₂, показателя доставки кислорода к тканям (DO₂) и SaO₂.

Недостаточную эффективность стандартной терапии можно объяснить степенью тяжести основного заболевания и, как следствие, снижением минутного объема спонтанной вентиляции легких и повышением PaCO₂, а также грубыми нарушениями процедуры проведения кислородотерапии и ее последствиями [11, 13–15].

Полученные данные о положительной динамике клинического состояния на фоне ингаляции t-He/O₂

Таблица 4

Динамика физиологических показателей (по результатам интегрального мониторинга) ($M \pm SD$)

Table 4

Changes in the physiological parameters (based on the results of integral monitoring) ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа (n = 40)				Контрольная группа (n = 40)			
	1-й день	4-й день	7-й день	10-й день	1-й день	4-й день	7-й день	10-й день
ПИПСС, 10^{-3} дин с / cm^5 / m^2	624,1 $\pm$ 105,3***	301,3 $\pm$ 78,7*, ***	140,8 $\pm$ 27,1*, ***	133,1 $\pm$ 23,9	702,3 $\pm$ 189,2	485,7 $\pm$ 114,1**	237,8 $\pm$ 71,5**	182,5 $\pm$ 71,8
ИУР ЛЖ, г·м / уд. / m^2	58,9 $\pm$ 5,0	64,0 $\pm$ 5,2*	65,0 $\pm$ 4,4	66,0 $\pm$ 4,8	60,1 $\pm$ 5,0	62,4 $\pm$ 5,0	63,1 $\pm$ 5,1	64,1 $\pm$ 4,7
SI, л / мин / m^2	2,8 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,4*, ***	4,3 $\pm$ 0,5*, ***	4,4 $\pm$ 0,3***	2,7 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 0,4**	3,5 $\pm$ 0,3**	3,9 $\pm$ 0,4**
ИКДО, мл / m^2	69,3 $\pm$ 4,5***	81,2 $\pm$ 4,9***	88,4 $\pm$ 3,1*, ***	92,8 $\pm$ 2,7*	60,3 $\pm$ 4,8	65,6 $\pm$ 5,3**	68,9 $\pm$ 5,4**	74,8 $\pm$ 6,5
ИСИ, 1 / c^2	0,64 $\pm$ 0,1***	1,13 $\pm$ 0,1*	1,22 $\pm$ 0,1*	1,25 $\pm$ 0,1	0,64 $\pm$ 0,1	0,69 $\pm$ 0,1	1,17 $\pm$ 0,1**	1,21 $\pm$ 0,1
ИСМ, $10^3 \times 1$ / с	56,7 $\pm$ 4,6	67,7 $\pm$ 3,9*, ***	74,0 $\pm$ 4,5*, ***	81,6 $\pm$ 5,2*, ***	55,4 $\pm$ 3,5**	61,5 $\pm$ 4,1**	66,8 $\pm$ 4,2**	72,7 $\pm$ 5,0
DO ₂ , мл / мин / m^2	172,3 $\pm$ 23,2	349,7 $\pm$ 72,8*, ***	379,4 $\pm$ 66,1*	423,7 $\pm$ 62,8*, ***	157,5 $\pm$ 23,4	241,32 $\pm$ 47,8**	310,62 $\pm$ 34,7**	361,92 $\pm$ 59,0**
ВОЛ, %	20,4 $\pm$ 4,3	14,7 $\pm$ 2,4*	10,5 $\pm$ 2,1*	5,5 $\pm$ 2,4*, ***	21,2 $\pm$ 3,9	15,2 $\pm$ 1,9**	11,6 $\pm$ 2,1**	7,2 $\pm$ 2,6**
ИБ, %	-277,0 $\pm$ 72,8	-75,7 $\pm$ 105,8*	75,7 $\pm$ 57,5***	390,5 $\pm$ 89,3*, ***	-283,7 $\pm$ 68,9	-102,9 $\pm$ 71,8**	141,8 $\pm$ 43,2	271,6 $\pm$ 63,4**

Примечание: ПИПСС – пульсовый индекс периферического сосудистого сопротивления; ИУР ЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка; SI (Stiffness Index) – индекс ригидности сосудов (сердечный индекс); ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИСИ – индекс состояния инотропии; ИСМ – индекс сократимости миокарда; DO₂ – показатель доставки кислорода к тканям; ВОЛ – волемический индекс; ИБ – интегральный баланс; ПИПСС: внутригрупповое сравнение в 4-й и 7-й (*) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 4 и 7-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ИУР ЛЖ: внутригрупповое сравнение в 4-й (*) день по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); Б – межгрупповое сравнение в 4, 7 (*) и 10-й дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); SI: внутригрупповое сравнение в 4-й и 7-й (*) дни и 4, 7, 10-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 4, 7 и 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ИКДО: внутригрупповое сравнение в 4-й и 7-й (*, **) дни и 10-й день по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1, 4, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ИСИ: внутригрупповое сравнение в 4-й и 7-й (*) и 7-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 1-й (***) день в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ИСМ: внутригрупповое сравнение в 4-й и 10-й (*) и 4, 7, 10-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); DO₂: внутригрупповое сравнение в 4-й и 10-й (*) и 4, 7, 10-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 4, 7, 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ВОЛ: внутригрупповое сравнение в 4-й и 10-й (*) дни и в 4, 7 и 10-й (**) дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 4, 7 и 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ИБ: внутригрупповое сравнение в 4-й и 10-й (*) и 10-й дни по сравнению с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); межгрупповое сравнение в 7-й и 10-й (***) дни в основной группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Note: PIPSS: intragroup comparison on days 4, 7 (*, **) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 1, 4, and 7 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); LV IUI: intragroup comparison on day 4 (*) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); B – between-group comparison on days 4, 7 (*), and 10 in the main group compared with the control group ($p < 0,05$); SI: intragroup comparison on days 4 and 7 (*) and days 4, 7, 10 (**) compared with the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 4, 7, and 10 (***) in the main group compared with the control group ($p < 0,05$); IKDO: intragroup comparison on days 4 and 7 (*, **) and day 10 compared with the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 1, 4, 7, 10 (***) in the main group compared with the control group ($p < 0,05$); ICI: intragroup comparison on days 4 and 7 (*) and 7 (**) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on day 1 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); ISM: intragroup comparison on days 4, 7, 10 (*, **) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 4, 7, 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); DO₂: intragroup comparison on days 4 and 10 (*) and 4, 7, 10 (**) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 4, 7, 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); VOL: intragroup comparison on days 4 and 10 (*) and on days 4, 7, and 10 (**) compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 4, 7, and 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$); IB: intragroup comparison on days 4 and 10 (*, **) and 10 compared to the day of the previous measurement ($p < 0,05$); between-group comparison on days 7 and 10 (***) in the main group compared to the control group ($p < 0,05$).

коррелируют с информацией, представленной в научных работах отечественных и иностранных ученых [14–18].

По данным многоцентрового рандомизированного исследования *P.Jolliet et al.*, проведенного в течение 6 мес. в 6 странах, оценивалась эффективность непрерывного применения гелиокса в течение 72 ч, во время и между сеансами НИВЛ, у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ. Согласно данным этого исследования, по сравнению с кислородотерапией, терапия гелиоксом на фоне НИВЛ при обострении ХОБЛ быстрее приводит к уменьшению гиперкапнии и улучшению работы дыхания, а также разрешению проявлений респираторного ацидоза и энцефалопатии [19].

Ингаляции t-He/O₂ применялись в течение 60 мин в сутки в интервалах между сеансами НИВЛ. Длительность терапии t-He/O₂ была меньше, чем в исследовании *P.Jolliet et al.*, но несмотря на это, удалось устранить респираторный ацидоз, компенсировать гипоксемию и гиперкапнию, уменьшить выраженность

тахикардии и повысить ТФН. Вероятно, это связано с техническими возможностями используемого оборудования, которое позволило индивидуализировать терапию t-He/O₂.

Повышение РаО₂ при применении гелиокса по сравнению с кислородотерапией при одинаковом уровне FiO₂ можно объяснять следующими причинами:

- увеличением альвеолярной вентиляции;
- усилением диффузионного компонента газообмена;
- вовлечением в процесс вентиляции невентируемых или плохо вентилируемых альвеол;
- статистически значимым снижением показателя Q_s / Q_t [20–22].

М.А. Куценко приведены данные об улучшении оксигенации артериальной крови вследствие улучшения вентиляционно-перфузионного отношения [23]. Изменение насыщения крови кислородом на фоне t-He/O₂ в исследовании было значительным, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличе-

ние SaO_2 и PaO_2 ($p < 0,05$). Через 5 мин после начала ингаляции $t\text{-He/O}_2$ наблюдалось увеличение SaO_2 с 82,1 до 94,9 %, что указывает на положительный эффект ингаляции. В ближайшем восстановительном периоде показатели PaO_2 и SaO_2 оставались повышенными в среднем на 5 %. Полученные результаты, возможно, связаны со следующими изменениями:

- уменьшением степени турбулентности потока газа. Даже при ограничении воздушного потока у пациентов с ХОБЛ ингаляция гелиоксом приводит к увеличению скорости потока, повышению диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану и потреблению кислорода тканями [24];
- повышением потребления кислорода тканями [24] на фоне усиления доставки и чувствительности к нему клеток [19];
- снижением энергозатрат организма [25];
- улучшением распределения газов в легки [6, 26].

Обычно ингаляции $t\text{-He/O}_2$ позволяют значительно и быстро повысить PaO_2 и SaO_2 и в то же время значительно снизить уровень PaCO_2 . В исследовании *D.M.Swidwa et al.*, гелиокс применялся в лечебных целях у 15 больных с ХОБЛ тяжелого течения. После 15-минутной ингаляции смеси, содержащей 20 % кислорода и 80 % гелия, наблюдалось снижение PaCO_2 с 53 ± 3 до 51 ± 3 мм рт. ст. Выраженное снижение PaCO_2 в представленном исследовании, можно объяснить большей продолжительностью ингаляции гелиокса [27].

Важной функцией сердечно-сосудистой системы является транспорт кислорода. При сохранении гипоксемии в течение ≥ 5 мин, а также при тяжелой гипоксемии при $\text{SpO}_2 < 85$ % вероятность развития ишемии миокарда повышается [28, 29].

Исходно у пациентов отмечалось снижение индекса ударной работы левого желудочка (ИУР ЛЖ), индекса ригидности сосудов (*Stiffness Index*, сердечный индекс — SI), DO_2 , кардиального резерва и повышение пульсового индекса периферического сосудистого сопротивления (ПИПСС). На фоне $t\text{-He/O}_2$ отмечалось статистически значимое повышение DO_2 ($p < 0,05$) до $379,4 \pm 66,1$ мл / мин / м^2 за счет повышения содержания кислорода в артериальной крови и улучшения кровотока. Кроме этого, наблюдались уменьшение проявлений эндотелиальной дисфункции сосудов, компенсация респираторного ацидоза и нормализация PaO_2 и PaCO_2 . Это привело к нормализации показателей ПИПСС и индекса конечного диастолического объема, что положительно отразилось на показателях интегрального баланса и кардиального резерва.

Заключение

По результатам исследования применения $t\text{-He/O}_2$ у пациентов с ХОБЛ с гиперкапнической, гипоксемической ДН и ЛАГ на фоне стандартной терапии продемонстрировано положительное влияние не только на клиническое состояние пациентов, но и показатели центральной гемодинамики, достоверное улучшение функции внешнего дыхания, ТФН, газового состава

артериальной крови, кислотно-щелочного равновесия и фракции внутрилегочного сброса крови, PaCO_2 и PaO_2 в артериальной крови, насыщение гемоглобина кислородом, а также концентрации гидрокарбонат-ионов, концентрации лактата в артериальной крови по сравнению с таковыми показателями у пациентов контрольной группы.

Список сокращений

АД_{ср.} — среднее артериальное давление
 АР — адаптационный резерв
 ВОЛ — волемический индекс
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ДН — дыхательная недостаточность
 ИБ — интегральный баланс
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИКДО — индекс конечного диастолического объема
 ИКСО — индекс конечного систолического объема
 ИМТ — индекс массы тела
 ИНО — инотропия (сократимость левого желудочка)
 ИПСС — индекс периферического сосудистого сопротивления
 ИСИ — индекс состояния инотропии
 ИСМ — индекс сократимости миокарда
 ИУР ЛЖ — индекс ударной работы левого желудочка
 КДО — конечный диастолический объем
 КНМ — коэффициент напряжения миокарда
 КР — кардиальный резерв
 КСО — конечный систолический объем
 КТ — компьютерная томография
 КЩР — кислотно-щелочное равновесие
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПИПСС — пульсовый индекс периферического сосудистого сопротивления
 САД — систолическое артериальное давление
 СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
 ТФН — толерантность к физической нагрузке
 УИ — ударный индекс
 УО — ударный объем
 ФВ — фракция выброса
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ — эхокардиография
 BiPAP S / T (*Biphasic Positive Airway Pressure*) — создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях в спонтанно-принудительном режиме
 DO_2 — показатель доставки кислорода к тканям
 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
 HCO_3^- — концентрация бикарбоната
 pH — концентрация (активность) ионов H^+
 Qs / Qt — фракция шунта (венозного перемешивания)

СаО₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом

SI (*Stiffness Index*) — индекс ригидности сосудов (сердечный индекс)

SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом

SvO₂ — насыщение гемоглобина венозной крови кислородом

t-He/O₂ — термический гелиокс

PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

PvCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в смешанной венозной крови

PvO₂ — парциальное напряжение кислорода в смешанной венозной крови

PcCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа капиллярной крови

PcO₂ — парциальное напряжение кислорода капиллярной крови

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf [Accessed: January 25, 2024].
- Авдеев С.Н. Острая дыхательная недостаточность: основные подходы к диагностике и терапии. Клинические рекомендации. Пульмонология и аллергология. 2005; (4): 25–29. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2005_25.pdf
- Scala R., Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 180008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2018.
- Ferreiro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Noninvasive oxygenation strategies in adult patients with acute respiratory failure: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst. Rev.* 2020; 9 (1): 95. DOI: 10.1186/s13643-020-01363-0.
- Seiler F., Trudzinski F.C., Kredel M. et al. [Update: acute hypercapnic respiratory failure]. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2019; 114 (3): 234–239. DOI: 10.1007/s00063-017-0318-5.
- Windisch W., Dreher M., Geiseler J. et al. [Guidelines for non-invasive and invasive home mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure – update 2017]. *Pneumologie.* 2017; 71 (11): 722–795. DOI: 10.1055/s-0043-118040 (in German).
- Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
- Enright P.L., Sherill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1384–1387. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
- Чучалин А.Г. Добровольное информированное согласие. Пульмонология. 2021; 31 (1): 116–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-116-120.
- Berger E., Rath E., Yuan D. et al. Mitochondrial function controls intestinal epithelial stemness and proliferation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13171. DOI: 10.1038/ncomms13171.
- Allen G.B. Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure complicating chronic obstructive pulmonary disease. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://doctorabad.com/uptodate/d/topic.htm?path=invasive-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-failure-complicating-chronic-obstructive-pulmonary-disease> [Accessed: January 25, 2024].
- Donald K., Simpson T., McMichael J., Lennox B. Neurological effects of oxygen. *Lancet.* 1949; 254 (6588): 1056–1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(49)91632-3.
- McDonald C.F. Oxygen therapy for COPD. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1632–1639. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.23.
- Gannier M., Forel J.M. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (6): 241. DOI: 10.1186/cc5104.
- Stoller J.K., Hatipoğlu U. COPD exacerbations: management. Literature review. *UpToDate.* 2025. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/copd-exacerbations-management>
- Никаноров В., Домашевич Е., Жук О. Ингаляции кислородно-гелиевой смеси. Наука и инновации. 2012; 116 (10): 59–61. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingalyatsii-kislorodno-gelievoy-smesi/viewer>
- Хвалибова Р.И. Вентиляционные реакции у человека на гипоксию и гиперкапнию в условиях сниженного сопротивления дыханию. Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. 1976; 62 (7): 1024–1027.
- Rzepka-Wrona P., Skoczynski S., Wrona D., Barczyk A. Inhalation techniques used in patients with respiratory failure treated with non-invasive mechanical ventilation. *Can. Respir. J.* 2018; 2018: 8959370. DOI: 10.1155/2018/8959370.
- Joliet P., Ouane-Besbes L., Abroug F. et al. A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 871–880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC.
- Кирасирова Е.А., Фролкина Е.А., Резаков Р.А. и др. Использование термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи. Голова и шея. 2022; 10 (4): 24–29. DOI: 10.25792/HN.2022.10.4.24-29.
- Wedzicha J.A. Heliox in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 825–826. DOI: 10.1164/rccm.2512007.
- Andrews R., Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. J.* 2004; 21 (6): 670–675. DOI: 10.1136/emj.2003.011486.
- Куценко М.А. Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
- Beurskens C.J., Brevoord D., Lagrand W.K. et al. Heliox improves carbon dioxide removal during lung protective mechanical ventilation. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 954814. DOI: 10.1155/2014/954814.
- Craig S.S., Dalziel S.R., Powell C.V. et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 8 (8): CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
- Seiler F., Trudzinski F.C., Kredel M. et al. [Update: acute hypercapnic respiratory failure]. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2019; 114 (3): 234–239. DOI: 10.1007/s00063-017-0318-5 (in German).
- Swidwa D.M., Montenegro H.D., Goldman M.D. et al. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1985; 87 (6): 790–795. DOI: 10.1378/chest.87.6.790.
- Maio D.A., Farhi L.E. Effect of gas density on mechanics of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23 (5): 687–693. DOI: 10.1152/jappl.1967.23.5.687.
- Кебкало В.И., Пономарев В.П. Легочная вентиляция и газообмен при дыхании различными газовыми смесями при подводном плавании человека. Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. 1971; 57 (12): 1802–1807.

Поступила: 17.11.24

Принята к печати: 08.12.24

References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf [Accessed: January 25, 2024].
- Avdeev S.N. [Acute respiratory failure: basic approaches to diagnosis and therapy. Clinical recommendations]. *Pul'monologiya i allergologiya.* 2005; (4): 25–29. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2005_25.pdf (in Russian).

3. Scala R., Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): 180008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2018.
4. Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Noninvasive oxygenation strategies in adult patients with acute respiratory failure: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst. Rev.* 2020; 9 (1): 95. DOI: 10.1186/s13643-020-01363-0.
5. Seiler F., Trudzinski F.C., Kredel M. et al. [Update: acute hypercapnic respiratory failure]. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2019; 114 (3): 234–239. DOI: 10.1007/s00063-017-0318-5.
6. Windisch W., Dreher M., Geiseler J. et al. [Guidelines for non-invasive and invasive home mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure – update 2017]. *Pneumologie.* 2017; 71 (11): 722–795. DOI: 10.1055/s-0043-118040 (in German).
7. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
8. Enright P.L., Sherill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, Pt 1): 1384–1387. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
9. Chuchalin A.G. [Voluntary informed consent]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 116–120. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-116-120 (in Russian).
10. Berger E., Rath E., Yuan D. et al. Mitochondrial function controls intestinal epithelial stemness and proliferation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13171. DOI: 10.1038/ncomms13171.
11. Allen G.B. Invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure complicating chronic obstructive pulmonary disease. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://doctorabad.com/uptodate/d/topic.htm?path=invasive-mechanical-ventilation-in-acute-respiratory-failure-complicating-chronic-obstructive-pulmonary-disease> [Accessed: January 25, 2024].
12. Donald K., Simpson T., McMichael J., Lennox B. Neurological effects of oxygen. *Lancet.* 1949; 254 (6588): 1056–1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(49)91632-3.
13. McDonald C.F. Oxygen therapy for COPD. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1632–1639. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.23.
14. Gainnier M., Forel J.M. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit. Care.* 2006; 10 (6): 241. DOI: 10.1186/cc5104.
15. Stoller J.K., Hatipoğlu U. COPD exacerbations: management. Literature review. *UpToDate.* 2025. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/copd-exacerbations-management>
16. Nikanorov V., Domashevich E., Zhuk O. [Inhalation of oxygen-helium mixture]. *Nauka i innovatsii.* 2012; 116 (10): 59–61. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingalyatsii-kislorodno-gelievoy-smesi/viewer> (in Russian).
17. Khvalibova R.I. [Ventilation reactions in humans to hypoxia and hypercapnia in conditions of reduced resistance to breathing]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M.Sechenova.* 1976; 62 (7): 1024–1027 (in Russian).
18. Rzepka-Wrona P., Skoczynski S., Wrona D., Barczyk A. Inhalation techniques used in patients with respiratory failure treated with non-invasive mechanical ventilation. *Can. Respir. J.* 2018; 2018: 8959370. DOI: 10.1155/2018/8959370.
19. Jolliet P., Ouane-Besbes L., Abroug F. et al. A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 871–880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC.
20. Kirasirova, E.A., Frolkina E.A., R.A. Rezakov et al. [Use of thermal helium-oxygen mixture for correction of respiratory insufficiency in complex treatment of patients with scar stenosis of the larynx and trachea]. *Golova i sheya.* 2022; 10 (4): 24–29. DOI: 10.25792/HN.2022.10.4.24-29 (in Russian).
21. Wedzicha J.A. Heliox in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 825–826. DOI: 10.1164/rccm.2512007.
22. Andrews R., Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. J.* 2004; 21 (6): 670–675. DOI: 10.1136/emj.2003.011486.
23. Kutsenko M.A. [Acute respiratory failure in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its treatment with oxygen-helium mixture]: Diss. Moscow; 2000 (in Russian).
24. Beurskens C.J., Brevoort D., Lagrand W.K. et al. Heliox improves carbon dioxide removal during lung protective mechanical ventilation. *Crit. Care Res. Pract.* 2014; 2014: 954814. DOI: 10.1155/2014/954814.
25. Craig S.S., Dalziel S.R., Powell C.V. et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 8 (8): CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
26. Seiler F., Trudzinski F.C., Kredel M. et al. [Update: acute hypercapnic respiratory failure]. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 2019; 114 (3): 234–239. DOI: 10.1007/s00063-017-0318-5 (in German).
27. Swidwa D.M., Montenegro H.D., Goldman M.D. et al. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1985; 87 (6): 790–795. DOI: 10.1378/chest.87.6.790.
28. Maio D.A., Farhi L.E. Effect of gas density on mechanics of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23 (5): 687–693. DOI: 10.1152/jappl.1967.23.5.687.
29. Kebkalo V.I., Ponomarev V.P. [Pulmonary ventilation and gas exchange during breathing different gas mixtures during human underwater swimming]. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M.Sechenova.* 1971; 57 (12): 1802–1807 (in Russian).

Received: November 17, 2024

Accepted for publication: December 08, 2024

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>)

Туберкулез под «маской» коронавирусной пневмонии в период снижения пандемии COVID-19

Е.В.Яковлева^{1,2} ✉, Е.А.Бородулина¹, С.А.Зубакина^{1,3}, К.В.Жилинская¹, Е.С.Вдоушкина^{1,2}

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»: 443056, Россия, Самара, ул. Мичурина, 125

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5»: 445039, Россия, Тольятти, бульвар Здоровья, 25

Резюме

В периоды роста заболеваемости респираторными вирусными инфекциями возрастает риск пропустить другие заболевания, имеющие респираторные симптомы, в т. ч. туберкулез. **Целью** исследования являлся анализ проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких (ТЛ) в период пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). **Материалы и методы.** Исследование проведено на базе больницы городского уровня, круглосуточно принимающей пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию (НКВИ). Методом сплошной выборки за 12 мес. набраны 2 группы: 1-ю группу ($n = 21$) составили пациенты, у которых под «маской» коронавирусной пневмонии в процессе обследования был впервые диагностирован ТЛ, 2-ю группу — пациенты ($n = 37$) с диагнозом НКВИ, получивших лечение. Статистическая обработка данных проводилась в программе *MedCalc 19.2.6. Statistical Software*. **Результаты.** Среди пациентов с ТЛ преобладали мужчины. По данным анамнеза статистически значимых отличий не выявлено. Статистически значимыми отличиями между изучаемыми группами являются общий билирубин, общий белок, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, возраст, наличие мокроты, потеря обоняния. Применен метод логистической регрессии, в результате пошагового исключения получена модель, в которой представлены 6 наиболее значимых показателей, которые могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики ТЛ и НКВИ у пациентов с отрицательным результатом проведенного методом полимеразной цепной реакции теста на НКВИ: гемоглобин, фибриноген, лейкоциты, СОЭ, СРБ, наличие мокроты. **Заключение.** Независимо от текущей эпидемиологической ситуации по сезонным респираторным инфекциям, туберкулез не теряет своей значимости как инфекционное заболевание, при котором требуется своевременная и грамотная дифференциальная диагностика.

Ключевые слова: туберкулез, дифференциальная диагностика, логистическая регрессия, COVID-19, пандемия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.21). Научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа № 121051700033-3.

Этическая экспертиза. Всеми пациентами заполнена стандартизированная анкета, одобренная этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 211 от 07.10.22), получено свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621319 от 27.03.24.

© Яковлева Е.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Яковлева Е.В., Бородулина Е.А., Зубакина С.А., Жилинская К.В., Вдоушкина Е.С. Туберкулез под «маской» коронавирусной пневмонии в период снижения пандемии COVID-19. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 522–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-522-529

Tuberculosis under the “mask” of coronavirus pneumonia during the decline of the COVID-19 pandemic

Elena V. Yakovleva^{1,2} ✉, Elena A. Borodulina¹, Snezhana A. Zubakina^{1,3}, Kristina V. Zhilinskaya¹, Elizaveta S. Vdoushkina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region “Samara City Hospital No.4”: ul. Michurina 125, 443056, Samara, Russia

³ State Budgetary Institution of Healthcare of the Samara Region “Tol'yatti City Clinical Hospital No.5”: Bul'var Zdorov'ya 25, Tol'yatti, 445039, Russia

Abstract

Periods of increased incidence of respiratory viral infections are associated with increased risk of misdiagnosing other diseases with respiratory symptoms, including tuberculosis. **The purpose** of the study is to analyze the problem of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis during the

COVID-19 pandemic. **Methods.** The study was conducted at a city hospital that accepts patients with suspected new coronavirus infection around the clock. Two groups were recruited over 12 months using the continuous sampling method. The first group included 21 patients who were diagnosed with newly developed pulmonary tuberculosis that was initially diagnosed as coronavirus, the second group included 37 patients treated with the diagnosis of a new coronavirus infection. Statistical data processing was performed in *MedCalc* 19.2.6. *Statistical Software*. **Results.** The percentage of men was higher in the group with tuberculosis. No statistically significant differences were found in the medical history. Statistically significant differences between the studied groups were observed in total bilirubin, total protein, C-reactive protein, fibrinogen, ESR, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets, age, the presence of sputum, loss of smell. The logistic regression method was used. Stepwise elimination led to a model that presents the most significant six indicators which can be useful in the differential diagnosis of tuberculosis and coronavirus in patients with a negative PCR test for coronavirus: hemoglobin, fibrinogen, leukocytes, ESR, CRP, and the presence of sputum. **Conclusion.** Regardless of the current epidemiological situation for seasonal respiratory infections, tuberculosis does not lose its significance as an infectious disease that requires timely and competent differential diagnosis.

Key words: tuberculosis, differential diagnosis, logistic regression, COVID-19, pandemic.

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

Funding. The work was carried out within the complex scientific theme of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation “Lung damage of infectious etiology. Improving the methods of detection, diagnosis and treatment” (14.05.21). Research and development work No.121051700033-3.

Ethical review. All patients filled in a standardized questionnaire approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No.211 dated 07.10.22). A certificate of registration in the database RU 2024621319 dated 27.03.24 was received.

© Yakovleva E.V. et al., 2025

For citation: Yakovleva E.V., Borodulina E.A., Zubakina S.A., Zhilinskaya K.V., Vdoushkina E.S. Tuberculosis under the “mask” of coronavirus pneumonia during the decline of the COVID-19 pandemic. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 522–529 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-522-529

В периоды роста заболеваемости респираторными вирусными инфекциями возрастает риск пропустить другие заболевания, которые имеют сходные проявления и могут мимикрировать под вирусные заболевания. По опыту пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), показано, что для пациента с респираторными симптомами и поражением легких первым заболеванием в ряду дифференциальной диагностики была именно новая коронавирусная инфекция (НКВИ) [1–3]. Для защиты персонала и обеспечения возможности принятия надлежащих мер предосторожности для изоляции пациентов был принят следующий подход: по результатам клинико-рентгенологической картины первично расценивать пациента как больного с вероятным COVID-19 (*COroNaVIrus Disease* 2019). Это приводило к накоплению «систематических ошибок доступности», следовательно, ложной диагностике COVID-19 у пациентов без НКВИ [4].

Y.Akiyama изучена структура заболеваний пациентов, госпитализированных за 1 сутки с подозрением на COVID-19 [5], у 54 % из них установлен COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), структура остальных заболеваний представлена следующим образом:

- 14,3 % – бактериальные пневмонии;
- 4,8 % – фарингит;
- 3,6 % – туберкулез легких (ТЛ);
- 3,6% – острая сердечная недостаточность;
- 2,4 % – пневмоцистная пневмония;
- 2,4 % – злокачественные новообразования легких;
- 2,4 % – бронхит;
- 2,4 % – септический шок;
- 10,7 % – иные причины.

В качестве возможных причин названы необходимость сосредоточиться на исключении COVID-19,

ограниченное время и низкая доступность дополнительных методов исследования [5].

О необходимости проведения дифференциальной диагностики COVID-19 и ТЛ сообщается также по результатам ряда других исследований [6–8], некоторыми исследователями отмечается возможность коморбидного течения указанных заболеваний [9–13].

Целью исследования являлся анализ проблемы дифференциальной диагностики ТЛ в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

Исследование проведено на базе городской больницы, круглосуточно принимающей пациентов пульмонологического профиля с подозрением на НКВИ. Методом сплошной выборки за 12 мес. набраны 2 группы пациентов, поступивших с предварительным диагнозом НКВИ, вирус не идентифицирован (при поступлении отрицательный результат ПЦР-мазка из носоглотки и ротоглотки у всех обследованных пациентов при высокой клинико-эпидемиологической вероятности COVID-19):

- 1-ю группу ($n = 21$) составили пациенты, у которых под «маской» коронавирусной пневмонии в процессе обследования был впервые диагностирован ТЛ;
- 2-ю группу ($n = 37$) – пациенты с диагнозом НКВИ, получавших лечение и у которых не было диагностировано других заболеваний легких.

В процессе дальнейшего обследования в стационаре диагноз НКВИ подтвержден выявлением специфических иммуноглобулинов (Ig) класса М в крови; диагноз туберкулез подтвержден положительным результатом посева мокроты и / или лаважной жидкости на жидкие среды BACTEC MGIT 960.

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.21). Научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа № 121051700033-3. Всеми пациентами заполнена стандартизированная анкета, одобренная этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 211 от 07.10.22), получено свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621319 от 27.03.24.

Статистическая обработка данных проводилась в программе *MedCalc 19.2.6. Statistical Software*. Нормальность распределения признаков оценена при помощи критерия Шапиро–Уилка. По большинству показателей выявлено распределение, отличное от нормального, далее применены непараметрические критерии. Оценка статистической значимости различий в группах проводилась при помощи U-критерия Манна–Уитни для количественных признаков, при помощи критерия χ^2 – качественных. Статистически значимыми считались различия между группами при вероятности случайного различия $p < 0,05$ (в скобках

указывалось достигнутое значение p). Для графического отображения значения определенных в группах показателей построены ROC-кривые (*Receiver Operating Characteristic*) и рассчитаны площади под кривыми (*Area Under Curve – AUC*).

Результаты

В 1-й группе (ТЛ) преобладали мужчины – 14 (66,6 %) из 21, во 2-й группе (НКВИ) мужчин было меньше – 16 (41 %) из 37; $p = 0,16$. По возрасту пациенты в 1-й группе были моложе, чем во 2-й группе: 43 (28; 87) vs 58 (27; 86) лет; $p < 0,001$.

По эпидемиологическому анамнезу контакта с больными НКВИ и ТЛ статистически значимых отличий не выявлено. По жалобам и сопутствующим заболеваниям на момент госпитализации пациенты были сопоставимы (рис. 1, 2). Отличие выявлено по 2 признакам:

- кашель с мокротой встречался чаще при ТЛ – у 11 (52,4 %) из 21 пациента vs 9 (23,1 %) из 37 пациентов; $p = 0,04$
- потеря обоняния отмечена только при НКВИ – у 6 (15,4 %) из 37 пациентов vs 0 (0 %) из 21 пациента; $p = 0,031$.

На момент поступления более высокая лихорадка отмечена у пациентов с ТЛ – 39 (36,9; 40) vs 37,1 (36,0; 38,5) случаев; $p < 0,001$.

Микроскопия мокроты по Цилю–Нильсену трехкратно проводилась всем пациентам обеих групп, результат отрицательный в 100 % случаев отмечен во

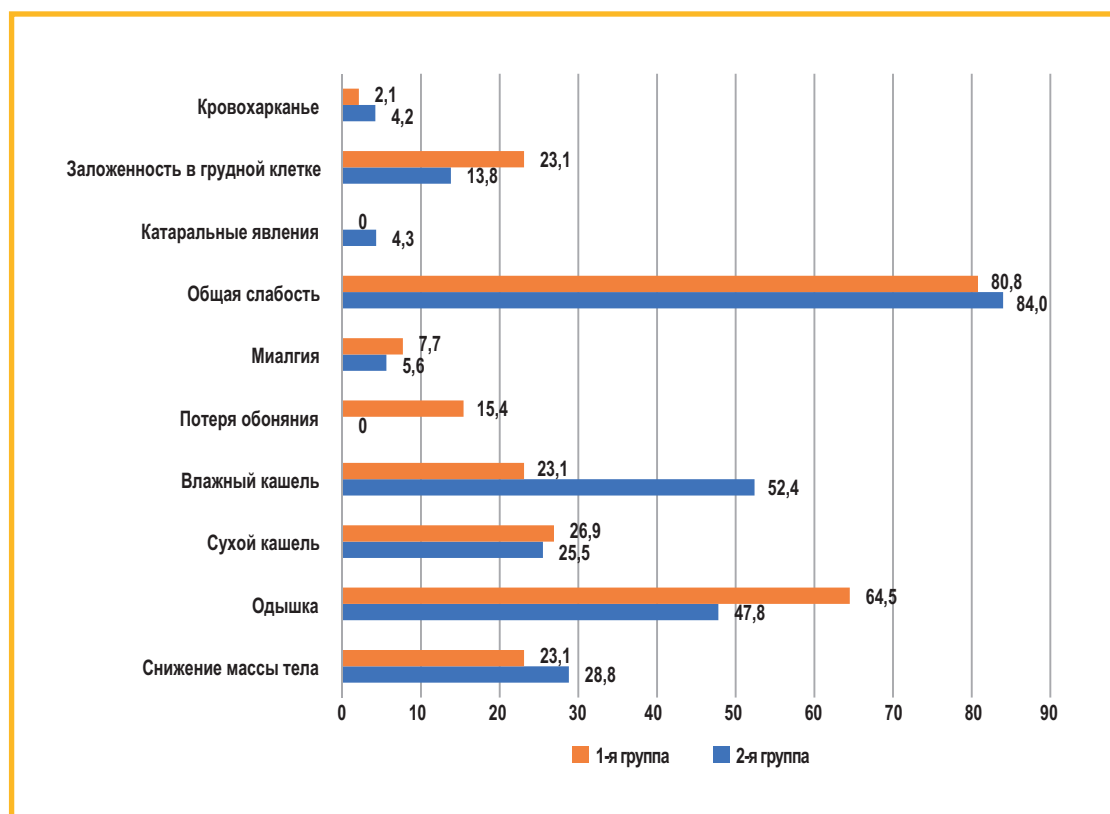


Рис. 1. Жалобы пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении; %

Figure 1. Complaints of patients upon admission with suspected new coronavirus infection; %

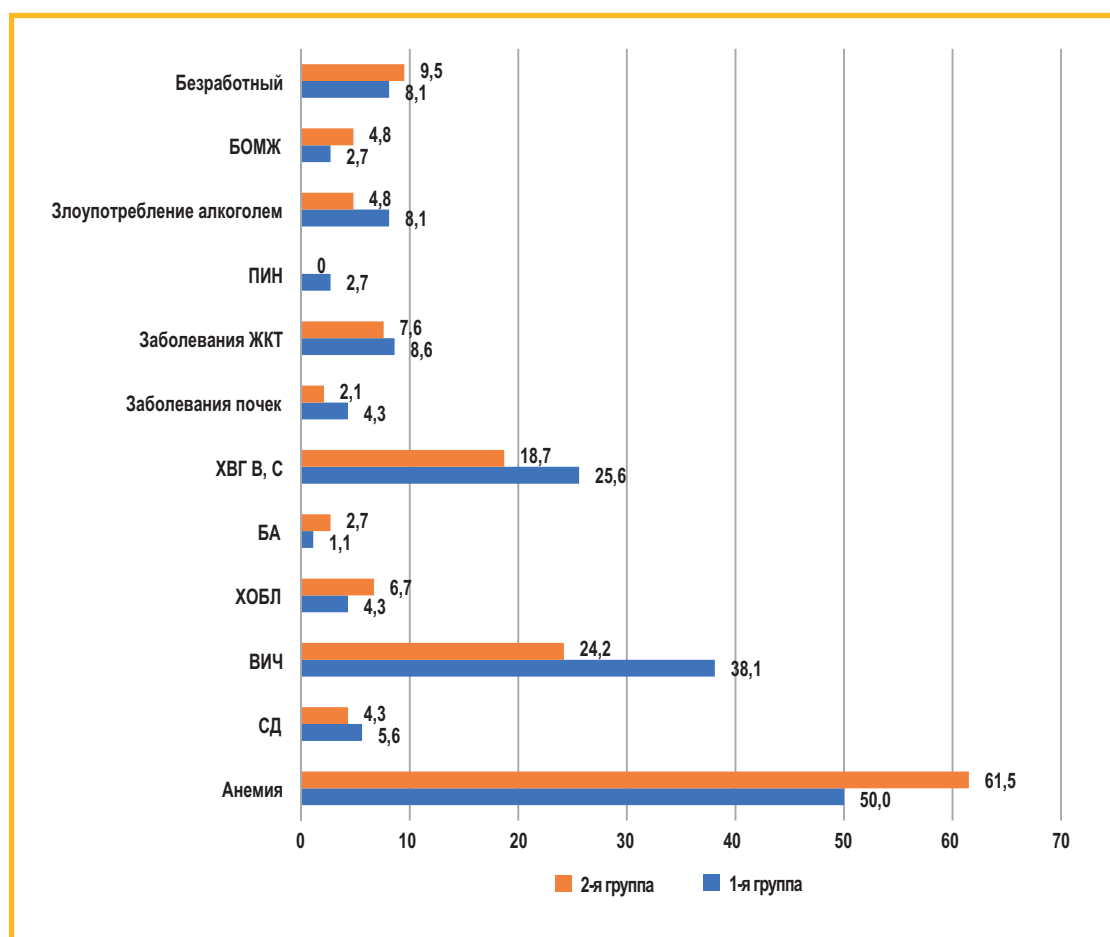


Рис. 2. Данные анамнеза пациентов, поступивших с подозрением на новую коронавирусную инфекцию; %

Примечание: БОМЖ – без определенного места жительства; ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХВГ – хронический вирусный гепатит; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СД – сахарный диабет.

Figure 2. Medical history of patients admitted with suspected new coronavirus infection; %

2-й группе; положительный результат – в 6 (28,6 %) из 21 случаев в 1-й группе; $p = 0,001$.

Фибробронхоскопия по показаниям проведена у 7 (33,3 %) пациентов 1-й группы, кислотоустойчивые микобактерии *Mycobacterium tuberculosis* обнаружены в 2 случаях. Все пациенты с положительным результатом были переведены в противотуберкулезный диспансер (ПТД).

В процессе лечения у лиц без положительной динамики в течение 2 нед. и при сохраняющемся подозрении на ТЛ анализ мокроты направлялся в ПТД для последующего детального изучения с применением метода *GeneXpert* MTB/RIF. В 8 (61,5 %) случаях из 13 были выявлены положительные результаты с последующим переводом в ПТД. При положительной клинической динамике с положительной рентгенологической картиной, но с сохраняющимися остаточными изменениями, характерными для ТЛ, 5 (23,8 %) из 21 пациента были направлены на консультацию к фтизиатру с последующей уточняющей диагностикой и переводом в ПТД. В дальнейшем каждый случай ТЛ утвержден решением центральной врачебной комиссии противотуберкулезной службы, подтвержден положительным результатом посева на жидкие среды (*Bactec* MGIT) в 100 % случаев.

Срок госпитализации в 1-й группе составил $10,1 \pm 3,1$ койко-дня, перевод в ПТД до 3 дней – в 1 (4,8 %) случае из 21, в интервале от 3 до 14 дней – в 15 (71,4 %) случаях из 21, ≥ 14 дней – в 5 (23,8 %) случаях из 21, что было обусловлено общим тяжелым состоянием пациентов, а также сложностями преаналитического этапа диагностики.

Во 2-й группе средний срок госпитализации составил $13,8 \pm 4,2$ койко-дня; $p = 0,067$.

Летальный исход наступил у 1 (4,8 %) из 21 пациента 1-й группы и 1 (29,7 %) из 37 пациентов 2-й группы; $p = 0,04$.

Среди лабораторных данных отличия выявлены по уровням общего билирубина, общего белка, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов (табл. 1).

Таким образом, статистически значимыми отличиями между изучаемыми группами являются следующие показатели: общий билирубин, общий белок, СРБ, фибриноген, СОЭ, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, возраст, наличие мокроты, потеря обоняния. Применен метод логистической регрессии с принудительным включением и пошаговым исключением менее значимых предикторов.

Таблица 1
Лабораторные показатели пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1
Laboratory parameters of patients in groups 1 and 2

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Аланинаминотрансфераза, ед. / л	28 (14,5; 37,8)	36,4 (29,3; 48,5)	0,12
Аспартатаминотрансфераза, ед. / л	33,2 (24,4; 48,5)	33,0 (27,4; 43)	0,96
Билирубин, мкмоль / л	7,7 (4,3; 9,9)	12,4 (11,4; 13,4)	0,009
Гемоглобин, г / л	105 (11; 128)	141 (125; 145)	0,004
Глюкоза, ммоль / л	5,9 (5,2; 6,6)	6,4 (5,9; 6,7)	0,28
Креатинин, мкмоль / л	66 (56; 75)	73 (63,3; 80,9)	0,14
Лейкоциты, $\times 10^9$ / л	7,6 (6,5; 11,9)	6,3 (5,3; 7,4)	0,016
Общий белок, г / л	70 (63,5; 75,7)	62,1 (60; 67,8)	0,019
СОЭ, мм / ч	73 (60; 89,8)	26 (21; 34,8)	0,001
СРБ, мг / л	98,2 (43,9; 157,4)	33,6 (18,4; 79,1)	0,027
Тромбоциты, $\times 10^9$ / л	287 (219; 389)	180 (161; 218)	0,003
Фибриноген, г / л	1,1 (1,0; 3,4)	4,6 (4,2; 4,7)	0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}$ / л	3,8 (3,5; 4,4)	4,5 (4,2; 4,7)	0,002

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Зависимая переменная в регрессии – ТЛ, изначально принятый за НКВИ.

В результате пошагового исключения получена модель, в которой представлены наиболее значимые 6 показателей, которые могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики ТЛ и НКВИ у пациентов с отрицательным результатом ПЦР-те-

ста на НКВИ: гемоглобин, фибриноген, лейкоциты, СОЭ, СРБ, наличие мокроты.

В полученной модели $p < 0,001$, суммарная площадь под ROC-кривой составила 0,976, что соответствует высокой информативности модели; доля правильно классифицированных случаев – 93,6 % (табл. 2).

Таблица 2
Характеристики полученной модели
Table 2
Characteristics of the resulting model

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	По Вальду	p
Наличие мокроты	2,79646	1,65677	2,8490	0,0314
Гемоглобин	−0,094783	0,049432	3,6765	0,045
Фибриноген	−1,08584	0,43932	6,1091	0,0134
Лейкоциты	0,26111	0,27051	0,9318	0,0344
СОЭ	0,045217	0,028177	2,5752	0,0186
СРБ	0,0031332	0,011333	0,07644	0,0422
Постоянная	10,51283	7,40677	2,0146	0,0458
Классификационная таблица				
Фактическая группа	Предсказательная группа		Доля правильных, %	
	0	1		
Y = 0	25	2	92,59	
Y = 1	1	19	95,00	
Процент правильно классифицированных случаев			93,62	
Анализ ROC-кривых				
Площадь под ROC-кривой (AUC)			0,976	
Среднеквадратическая ошибка			0,0185	
95%-ный доверительный интервал			0,883–0,999	

Примечание: ROC-кривая (receiver operating characteristic) – рабочая характеристика приемника; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Уравнение бинарной логистической регрессии имеет следующий вид:

$$Y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n,$$

после логистического преобразования:

$$P = 1 / (1 + e^{-Y}),$$

где Y — зависимая бинарная переменная; a — постоянная (пересечение линии оценки); b — коэффициенты регрессии; x — предикторы (регрессоры); e — экспонента ($e = 2,7182$ — константа); P — вероятность наступления интересующего события.

Полученная модель:

$$Y = 10,5 + 2,8 \times X_1 - 0,09 \times X_2 - 1,09 \times X_3 + 0,26 \times X_4 + 0,0045 \times X_5 + 0,003X_6,$$

$$P = 1 / (1 + 2,7182^{-10,5 - 2,8 \times X_1 + 0,09 \times X_2 + 1,09 \times X_3 - 0,26 \times X_4 - 0,0045 \times X_5 - 0,003X_6}),$$

где X_1 — наличие мокроты (1 — есть, 0 — нет); X_2 — уровень гемоглобина, г / л; X_3 — уровень фибриногена, г / л; X_4 — количество лейкоцитов, $\times 10^9$ / л; X_5 — уровень СОЭ, мм / ч; X_6 — уровень СРБ, мг / л; 2,7182 — основание натурального логарифма; 10,5 — постоянная; 2,8, -0,09, -1,09, 0,26, 0,0045, 0,003 — полученные коэффициенты.

Порог отсечения, соответствующий требованиям максимальной чувствительности и специфичности, — $> 0,5$, следовательно, по значению $p > 0,5$ можно сделать вывод о ТЛ, $p \leq 0,5$ — о пневмонии на фоне НКВИ.

Для оценки диагностической эффективности метода с учетом последствий ложных решений использованы ROC-кривые (*Receiver Operating Characteristic curve*). При построении ROC-кривой за ось абсцисс принимается чувствительность метода, за ось ординат — специфичность. Процент правильно классифицированных случаев составил 93,6 %. Методом ROC-анализа определена количественная величина достоверности различия в информативности изучаемых методов. Для этого вычислена площадь под кривыми (AUC) и установлен доверительный интервал в различии информативности методов. Для оценки качества модели по площади под ROC-кривой была использована экспертная шкала, в полученной модели $AUC = 0,976$, что соответствует высокой информативности (рис. 3).

Обсуждение

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза и поражения легких при НКВИ рассмотрена в ряде работ. Так, по результатам 2 клинических наблюдений ТЛ, изначально принятых

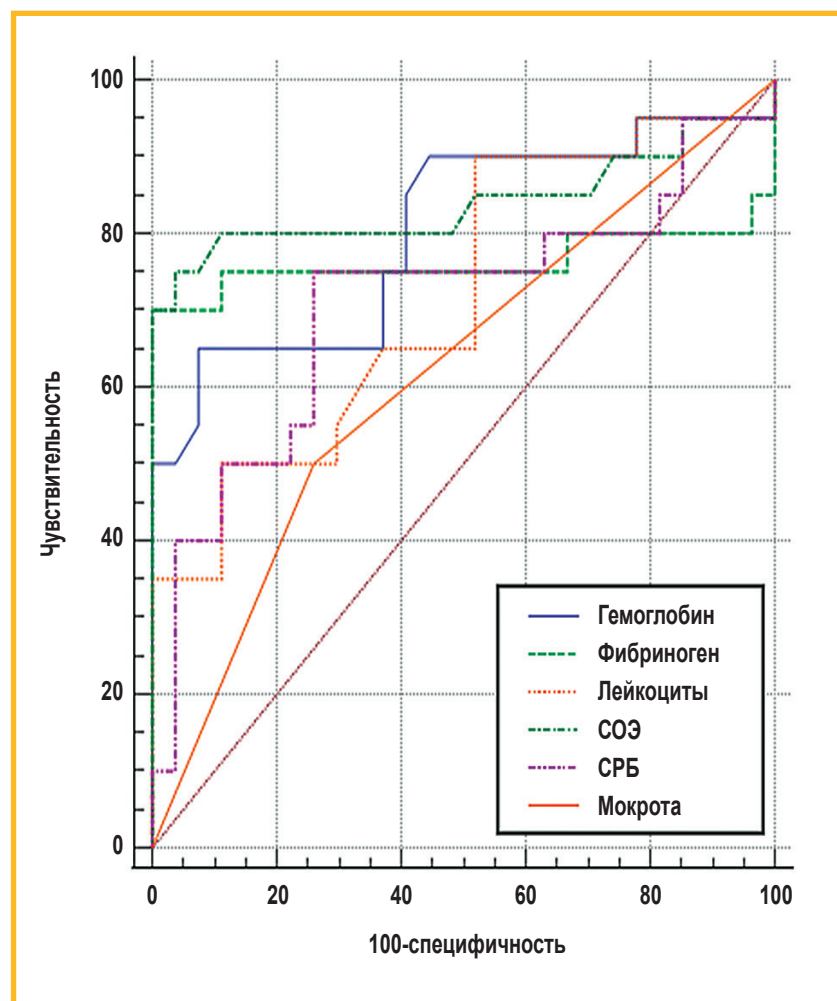


Рис. 3. ROC-кривые значимых показателей в дифференциальной диагностике туберкулеза и новой коронавирусной инфекции у пациентов с отрицательным результатом теста, выполненного методом полимеразной цепной реакции на новую коронавирусную инфекцию
Примечание: ROC-кривая (*Receiver Operating Characteristic*) — рабочая характеристика приемника; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

Figure 3. ROC curves of significant indicators in the differential diagnosis of tuberculosis and new coronavirus infection in patients with a negative result of PCR test for new coronavirus infection

за COVID-19, не подтвержденный лабораторно, сделан акцент на том, что для вирусных инфекций характерна сезонность и эпидемические вспышки, в то время как туберкулез остается постоянным спутником человечества [6].

По данным многих работ, опубликованных в разных странах мира, также указывается на необходимость проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и поражения легких при COVID-19 и отмечена проблема роста смертности от туберкулеза в период пандемии НКВИ по причине смещения фокуса внимания медицинского сообщества [7–13].

По результатам исследования проведен сравнительный анализ у пациентов с впервые диагностированным ТЛ, изначально принятым за COVID-19, и у больных с COVID-19 при отрицательных результатах ПЦР-теста на НКВИ. Выявлены 6 наиболее значимых показателей, которые могут быть полезны при проведении дифференциальной диагностики ТЛ и НКВИ у пациентов с отрицательным результатом ПЦР-теста на НКВИ: гемоглобин, фибриноген, лейкоциты, СОЭ, СРБ, наличие мокроты.

Заключение

Таким образом, независимо от текущей эпидемиологической ситуации по сезонным респираторным инфекциям, туберкулез не теряет своей значимости как инфекционное заболевание, при котором требуется своевременная и грамотная дифференциальная диагностика.

Литература

- Coleman J.J., Manavi K., Marson E.J. et al. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad. Med. J.* 2020; 96 (1137): 392–398. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137979.
- Szydlowicz M., Matos O. Pneumocystis pneumonia in the COVID-19 pandemic era: similarities and challenges. *Trends Parasitol.* 2021; 37 (10): 859–862. DOI: 10.1016/j.pt.2021.07.010.
- Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В.Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 87–92. DOI: 10.17816/clinpract34995.
- Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad. Med.* 2009; 84 (8): 1022–1028. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181ace703.
- Akiyama Y., Morioka S., Wakimoto Y. et al. Non-COVID-19 patients with life-threatening diseases who visited a fever clinic: a single-center, observational study in Tokyo, Japan. *Intern. Med.* 2020; 59 (24): 3131–3133. DOI: 10.2169/internalmedicine.5614-20.
- Can S.R., Sili U., Eryuksel E. et al. Tuberculosis and COVID-19: an overlapping situation during pandemic. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2020; 14 (7): 721–725. DOI: 10.3855/jidc.13152.
- Afum T., Asare P., Asante-Poku A. et al. Diagnosis of tuberculosis among COVID-19 suspected cases in Ghana. *PLoS One.* 2021; 16 (12): e0261849. DOI: 10.1371/journal.pone.0261849.
- Krati K., Rizkou J., Errami A.A., Essaoudouni L. Differential diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients at the University Hospital Center Mohammed VI, Marrakesh. *Pan Afr. Med. J.* 2020; 36: 269. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.269.24558.
- Nicholson A., Liao J., Biffi C. Innovations for tackling tuberculosis in the time of COVID-19: proceedings of a workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022. DOI: 10.17226/26530.
- Liao J., Minicucci C. Innovations for tackling tuberculosis in the time of COVID-19: current tools and challenges: proceedings of a workshop-in brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021. DOI: 10.17226/26404.
- Jain V.K., Iyengar K.P., Samy D.A., Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (5): 1439–1443. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.034.
- Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S. et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021; 27 (2): 151–165. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
- Gupta U., Prakash A., Sachdeva S. et al. COVID-19 and tuberculosis: a meeting of two pandemics! *J. Assoc. Physicians India.* 2020; 68 (12): 69–72. Available at: <https://psiref.com/publications/95782562>

Поступила: 17.09.24
Принята к печати: 16.01.25

References

- Coleman J.J., Manavi K., Marson E.J. et al. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad. Med. J.* 2020; 96 (1137): 392–398. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-137979.
- Szydlowicz M., Matos O. Pneumocystis pneumonia in the COVID-19 pandemic era: similarities and challenges. *Trends Parasitol.* 2021; 37 (10): 859–862. DOI: 10.1016/j.pt.2021.07.010.
- Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Lesnyak V.N. [Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19]. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 87–92. DOI: 10.17816/clinpract34995 (in Russian).
- Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad. Med.* 2009; 84 (8): 1022–1028. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181ace703.
- Akiyama Y., Morioka S., Wakimoto Y. et al. Non-COVID-19 patients with life-threatening diseases who visited a fever clinic: a single-center, observational study in Tokyo, Japan. *Intern. Med.* 2020; 59 (24): 3131–3133. DOI: 10.2169/internalmedicine.5614-20.
- Can S.R., Sili U., Eryuksel E. et al. Tuberculosis and COVID-19: an overlapping situation during pandemic. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2020; 14 (7): 721–725. DOI: 10.3855/jidc.13152.
- Afum T., Asare P., Asante-Poku A. et al. Diagnosis of tuberculosis among COVID-19 suspected cases in Ghana. *PLoS One.* 2021; 16 (12): e0261849. DOI: 10.1371/journal.pone.0261849.
- Krati K., Rizkou J., Errami A.A., Essaoudouni L. Differential diagnosis of COVID-19 in symptomatic patients at the University Hospital Center Mohammed VI, Marrakesh. *Pan Afr. Med. J.* 2020; 36: 269. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.269.24558.
- Nicholson A., Liao J., Biffi C. Innovations for tackling tuberculosis in the time of COVID-19: proceedings of a workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022. DOI: 10.17226/26530.
- Liao J., Minicucci C. Innovations for tackling tuberculosis in the time of COVID-19: current tools and challenges: proceedings of a workshop-in brief. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021. DOI: 10.17226/26404.
- Jain V.K., Iyengar K.P., Samy D.A., Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (5): 1439–1443. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.034.
- Visca D., Ong C.W.M., Tiberi S. et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021; 27 (2): 151–165. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
- Gupta U., Prakash A., Sachdeva S. et al. COVID-19 and tuberculosis: a meeting of two pandemics! *J. Assoc. Physicians India.* 2020; 68 (12): 69–72. Available at: <https://psiref.com/publications/95782562>

Received: September 17, 2024
Accepted for publication: January 16, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Яковлева Елена Вадимовна — к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образо-

вательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Рос-

сийской Федерации; врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; 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 Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region «Samara City Hospital No.4»; tel.: (987) 950-11-89; e-mail: elena130894@mail.ru (SPIN-code: 5682-6180; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1858-5206>)

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 Phthysiology 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>)

Зубакина Снежана Алексеевна — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог, заведующая отделением «Терапия 1» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5»; тел.: (961) 393-77-77; e-mail: sazubakina@mail.ru (SPIN-код: 6256-1205; ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-3316-1977>)

Snezhana A. Zubakina, Postgraduate Student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Pulmonologist, Head of the Department «Therapy 1», State Budgetary Institution of Healthcare of the Samara Region «Tol'yatti City Clinical Hospital No.5»; tel.: (961) 393-77-77; e-mail: sazubakina@mail.ru (SPIN-code: 6256-1205; ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-3316-1977>)

Жилинская Кристина Васильевна — ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (937) 668-94-35; e-mail: kristizhilinskay@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4209-3025>)

Kristina V. Zhilinskaya, Resident, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (937) 668-94-35; e-mail: kristizhilinskay@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4209-3025>)

Вдоушкина Елизавета Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4»; тел.: (987) 945-18-22; e-mail: chumanovaliza@mail.ru (SPIN-код: 1111-2870; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Elizaveta S. Vdoushkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Samara Region «Samara City Hospital No.4»; tel.: (987) 945-18-22; e-mail: chumanovaliza@mail.ru (SPIN-code: 1111-2870; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>)

Участие авторов

Яковлева Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи
Бородулина Е.А. — формирование команды авторов, формирование плана работы, редактирование статьи

Зубакина С.А. — формирование групп изучения, сбор и обработка материала, написание текста статьи

Жилинская К.В. — сбор материала, формирование групп изучения

Вдоушкина Е.С. — набор 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

Yakovleva E.V. — collecting and processing the data, writing the text of the article
Borodulina E.A. — forming the team of authors, forming the work plan, editing the article

Zubakina S.A. — forming the study groups, collecting and processing the data, writing the text of the article

Zhilinskaya K.V. — collecting the data, forming the study groups

Vdoushkina E.S. — collecting the material

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

Современная иммунодиагностика туберкулезной инфекции у взрослых

С.В.Смердин^{1,2}, А.А.Гордеев¹, М.А.Плеханова^{1,2}, М.В.Вершинина^{1,2} , А.П.Ткачук³, В.А.Мануйлов⁴,
А.М.Кудряшова⁵, Б.С.Черепович⁵, О.В.Борисова⁵

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А

Резюме

Несмотря на устойчивое снижение основных эпидемиологически значимых показателей по туберкулезу в России, проблема выбора доступного и информативного диагностического теста для своевременного выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) сохраняется. **Целью** исследования явилась оценка сопоставимости различных методов иммунологической диагностики у взрослых пациентов с ЛТИ при высоком (ВР) и низком (НР) риске развития туберкулеза, а также лиц с установленным туберкулезом органов дыхания (ТОД). **Материалы и методы.** Проведено одномоментное открытое одноцентровое исследование ($n = 100$) с участием взрослых пациентов, которые были распределены на 3 группы: в 1-ю ($n = 50$; ЛТИ-НР) были включены условно здоровые лица с ЛТИ и низким риском развития туберкулеза; 2-ю ($n = 25$; ЛТИ-ВР) составили пациенты с ЛТИ и высоким риском развития туберкулеза, 3-ю ($n = 25$) — больные ТОД. Все участники прошли одномоментное обследование с использованием 6 тестов иммунологической диагностики: проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) туберкулина, представляющего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации М.А.Линниковой (ППД-Л), проба с препаратом Диаскинтест®, T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA и ИГРА-ТБ. Конечной точкой исследования являлась общая процентная согласованность результатов, т. е. способность тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков. **Результаты.** Доля положительных результатов в группах ТОД и ЛТИ-ВР и отрицательных — в группе ЛТИ-НР составила 83 % для теста ИГРА-ТБ, 80 % — для пробы с препаратом Диаскинтест®, 80 % — для теста QuantiFERON®-TB Gold Plus, 78 % — для теста Standard E TB-Feron IGRA, 67 % — для теста T-SPOT®.TB ($p > 0,05$). Достоверно более низкая результативность показана только при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (53 %; $p < 0,05$). **Заключение.** Новый отечественный тест ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендован в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых. Представляется принципиально важным продолжить изучение информативности тестов у взрослых пациентов в условиях реальной клинической практики без применения строгих критериев отбора. Иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, иммунологическая диагностика, ИГРА-тесты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (протокол № 1 от 15.03.23). Протокол исследования соответствует принципам Good clinical practice (GCP) и Хельсинкской декларации. Все участники исследования имели достаточно времени для ознакомления с информацией об исследовании и подписали протокол-специфичную версию информированного согласия.

© Смердин С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Смердин С.В., Гордеев А.А., Плеханова М.А., Вершинина М.В., Ткачук А.П., Мануйлов В.А., Кудряшова А.М., Черепович Б.С., Борисова О.В. Современная иммунодиагностика туберкулезной инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 530–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-530-538

Modern immunodiagnostics of tuberculosis infection in adults

Sergey V. Smerdin^{1,2}, Aleksey A. Gordееv¹, Mariya A. Plekhanova^{1,2}, Mariya V. Vershinina^{1,2} ,
Artem P. Tkachuk³, Viktor A. Manuylov^{4,5}, Aleksandra M. Kudryashova⁵, Bogdan S. Cherepovich⁵,
Ol'ga V. Borisova⁵

- ¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, Zdravitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia
- ² Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia
- ⁴ 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”: ul. Gamalei 18, Moscow, 123098, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

Despite the steady decline in the main epidemiologically significant indicators of tuberculosis in Russia, the problem remains of choosing an affordable and informative diagnostic test for the timely detection of latent tuberculosis infection (LTI). **The aim** of this study was to evaluate the compatibility of various methods of immunological diagnosis in adult patients with LTI with a high (LTI-HR) and low (LTI-LR) risk of developing tuberculosis, as well as in patients with established tuberculosis of the respiratory system. **Methods.** A cross-sectional open single-center study was conducted, which included 100 adult patients. The first group included 50 conditionally healthy individuals with LTI-LR. The second group of patients consisted of 25 people with LTI-HR. The third group of patients included 25 patients with tuberculosis of the respiratory system (TRS). All participants were examined once using six immunological diagnostic tests: Mantoux test with 2 units PPD-L, Diaskintest, T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA and IGRA-TB. The end point of the study was the overall percentage consistency of the results, that is, the ability of the tests to correctly predict the condition assumed by the combination of clinical signs. **Results.** The proportion of “correct results” (positive in the TRS and LTI-HR group and negative in the LTI-LR group) was 83% for the IGRA-TB test, 80% for the Diaskintest, 80% for the QuantiFERON®-TB Gold Plus test, 78% for the Standard E TB-Feron IGRA test, 67% for the T-SPOT®.TB test ($p > 0.05$). Only the Mantoux test with 2 units PPD-L showed significantly lower “accuracy” in our study (53%; $p < 0.05$). **Conclusion.** The new Russian test IGRA-TB is not inferior to its foreign counterparts and can be recommended in practical healthcare as a diagnosis of latent tuberculosis infection in adults. It seems fundamentally important to continue studying the informative value of tests in adult patients in real clinical practice without applying strict selection criteria. The immunological features of the patients, which determine the different sensitivity of the tests, need to be further studied.

Key words: latent tuberculosis infection, immunological diagnostics, IGRA tests.

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

Funding. The authors declare the lack of external funding for the publication of the article.

Ethical review. The study was approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary” (protocol No.1 dated 15.03.23). The study protocol complies with the principles of GCP and the Declaration of Helsinki, all study participants had sufficient time to familiarize themselves with the information about the study and signed a protocol-specific version of informed consent.

© Smerdin S.V. et al., 2025

For citation: Smerdin S.V., Gordeev A.A., Plekhanova M.A., Vershinina M.V., Tkachuk A.P., Manuylov V.A., Kudryashova A.M., Cherepovich B.S., Borisova O.V. Modern immunodiagnostics of tuberculosis infection in adults. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 530–538 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-530-538

Иммунодиагностика туберкулеза — относительно новый термин, которым заменено существовавшее более 100 лет понятие «туберкулинодиагностика». Действительно, долгое время основным диагностическим препаратом оставался туберкулин — простерилизованный фильтрат культуры *Mycobacterium tuberculosis*, который еще в 1890-х гг. приготовил и применил на практике знаменитый немецкий ученый Роберт Кох. Однако Кох безуспешно пытался применять туберкулин не для диагностики, а для лечения пациентов, и только в 1907 г. Клеменсом Пирке предложено применять туберкулин для диагностической накожной пробы путем скарификации поверхностного слоя эпидермиса. В 1908 г. одновременно Феликсом Менделем и Шарлем Манту предложена внутрикожная туберкулиновая проба. Эта проба остается актуальной и в настоящее время.

Все последующие десятилетия способы получения туберкулина и методы его применения видоизменялись и совершенствовались, пока в 1952 г. Всемирной организацией здравоохранения не был утвержден международный стандарт туберкулина, представляю-

щего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative* — PPD). С 1965 г. в России используется туберкулин в модификации М.А. Линниковой (ППД-Л), представляющий собой фильтрат убитых нагреванием культур *M. tuberculosis* и *M. bovis*, а проба Манту проводится с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л в стандартном разведении для внутрикожного применения.

При внедрении вакцинации БЦЖ (*Bacillus Calmette–Guérin* — BCG) существенно уменьшилась специфичность туберкулиновых тестов из-за перекрестной сенсибилизации организма вирулентными и вакцинными штаммами, в связи с чем инфицированность стала оцениваться на основании численности впервые инфицированных на основании результатов выража туберкулиновых проб — перехода туберкулиновой реакции из отрицательной в положительную (≥ 5 мм).

Расшифровка генома *M. tuberculosis* дала возможность идентифицировать 2 специфических антигена (ESAT-6 и CFP-10), которые экспрессируются при размножении микобактерий и отсутствуют в *M. bovis*

BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий [1]. Белки ESAT-6 и CFP-10 были использованы при разработке лабораторных диагностических тестов, основанных на высвобождении интерферона (IFN)- γ (*Interferon- γ Release Assay* — IGRA-тесты) [2].

В России зарегистрированы 4 IGRA-теста. При проведении теста T-SPOT®.TB выделяется мононуклеарная фракция крови, которая стимулируется антигенами в культуре, а затем детектируются клетки, выделяющие IFN- γ методом ELISpot. В других наборах антигены для стимуляции нанесены непосредственно внутрь вакуумной пробирки для забора крови, а определение IFN- γ осуществляется иммуноферментным методом. К таковым относятся тесты QuantiFERON®-TB Gold и Standard E TB-Feron IGRA. QuantiFERON®-TB Gold и его усовершенствованный вариант QuantiFERON®-TB Gold Plus, которые содержат пробирку для стимуляции не только CD4⁺-лимфоцитов, но и CD8⁺ [3]. Тест Standard E TB-Feron IGRA отличается тем, что в нем используются не пептидные стимуляторы, соответствующие иммунодоминантным Т-клеточным эпитопам ESAT-6 и CFP-10, а целые рекомбинантные белки (с добавлением TB7.7) [4]. В 2024 г. зарегистрирован отечественный диагностический тест ИГРА-ТБ, при проведении которого используются пептиды для стимуляции CD4⁺-лимфоцитов и CD8⁺ в 1 пробирке.

Несмотря на высокую специфичность, отмечены следующие недостатки IGRA-тестов:

- высокая стоимость;
- требуется лабораторное оснащение, поэтому они неудобны для широкомасштабного применения.

В 2010 г. России разработана проба с препаратом Диаскинтест®, представляющая собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6 и предназначенная для внутрикожного применения, — техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл. Проба с препаратом Диаскинтест® является маркером активности туберкулезной инфекции с наибольшим риском заболевания, отличается высокой чувствительностью и специфичностью [5, 6].

Устойчивое снижение основных эпидемиологически значимых показателей по туберкулезу в России, таких как заболеваемость и смертность, позволяют судить о наступлении относительного благополучия по туберкулезу [7, 8].

В то же время сохраняется высокая вероятность, что после первой встречи с туберкулезной инфекцией, несмотря на формирование специфического иммунитета, возбудитель останется в организме в т. н. дормантном, или латентном, т. е. скрытом от иммунной системы состоянии [9].

Наличие инфекции *M. tuberculosis*, определяемое на основе персистентного клеточного иммунного ответа на микобактериальные антигены при отсутствии клинических проявлений, получило наименование латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [10]. Сегодня не существует «золотого стандарта» диагностики ЛТИ, все существующие тесты свидетельствуют о наличии сенсibilизации организма к *M. tuberculosis* и зависят от иммунного ответа Т-клеток. Целью тестирования

на ЛТИ является обнаружение лиц, которые подвергаются повышенному риску развития активного туберкулеза, а также проведение профилактических мероприятий для предотвращения развития заболевания, в т. ч. профилактического лечения [11, 12].

Принято считать, что лица с ЛТИ не представляют эпидемиологической опасности для окружающих. Однако вероятность перехода инфекции из латентного состояния в активное непредсказуема, с данной клинической ситуацией может столкнуться врач любой специальности [13]. При длительном применении иммуносупрессивной терапии, например, генно-инженерных биологических препаратов, в некоторых других клинических ситуациях требуется постоянный мониторинг состояния клеточного иммунного ответа. При выявлении и лечении ЛТИ возможно существенное снижение риска развития заболевания, что является одним из важнейших направлений в борьбе с туберкулезом [14].

Целью исследования являлась оценка сопоставимости различных методов иммунологической диагностики у взрослых пациентов с ЛТИ с высоким (ВР) и низким (НР) риском развития туберкулеза, а также с установленным туберкулезом органов дыхания (ТОД).

Материалы и методы

В одномоментном открытом одноцентровом исследовании ($n = 100$) приняли участие лица (мужчины и женщины) в возрасте не моложе 18 лет.

Критерии включения:

- возраст — 18 лет и старше;
- подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

- ВИЧ-инфекция;
 - другие клинически значимые состояния и заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом;
 - острые заболевания;
 - хронические заболевания в стадии обострения либо декомпенсации;
 - беременность и период лактации.
- Пациенты ($n = 100$) были распределены на 3 группы:
- 1-я ($n = 50$; ЛТИ-НР) — условно здоровые лица с ЛТИ и низким риском развития туберкулеза. Критерием включения в 1-ю группу являлся отрицательный результат любых зарегистрированных иммунологических тестов, кроме пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, в течение последних 2 лет;
 - 2-я ($n = 25$; ЛТИ-ВР) — пациенты с ЛТИ и высоким риском развития туберкулеза. Критериями включения в группу являлись наличие бытового контакта с больными туберкулезом и положительный иммунологический тест на туберкулез (проба с препаратом Диаскинтест® или IGRA-тесты) в течение последних 2 лет;
 - 3-я ($n = 25$; ТОД) — больные ТОД, верифицированным стандартными клиническими, рентгенологическими, бактериологическими и / или молекулярно-генетическими и / или морфологическими

методами. Критерием включения в группу было отсутствие противотуберкулезной терапии либо ее длительность ≤ 14 дней до начала исследования.

Все участники прошли обследование с использованием 6 тестов иммунологической диагностики:

- *in vivo* — проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с препаратом Диаскинтест®;
- *in vitro*, или IGRA-тесты, — T-SPOT®.TB, QuantiFERON®-TB Gold Plus, Standard E TB-Feron IGRA и ИГРА-ТБ.

Тесты иммунодиагностики, применяемые в исследовании:

- внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (или препаратом Диаскинтест®; РУ № ЛСР-006435/08 от 11.08.08; Акционерное общество «Генериум», Россия);
- внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении — ППД-Л (РУ № ЛСР-002841/07 от 21.09.07; Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства);
- T-SPOT®.TB — набор реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции (РУ № ФСЗ 2012/12648 от 16.02.23; Oxford Immunotec Ltd., Великобритания);
- тест-набор QuantiFERON®-TB Gold Plus для обнаружения иммунного ответа на микобактерии комплекса *M. tuberculosis* в образцах цельной венозной крови человека методом иммуноферментного анализа (РУ № ФСЗ 2010/06376 от 06.10.22; QIAGEN GmbH, Германия);
- Standard E TB-Feron IGRA — набор реагентов для качественного определения IFN- γ методом твердофазного иммуноферментного анализа в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации *in vitro* ответа на рекомбинантный туберкулезный антиген, ассоциированный с инфекцией *M. tuberculosis* (РУ № РЗН 2021/14954 от 03.08.21; SD Biosensor, Республика Корея);
- «ИГРА-ТБ» — набор реагентов для качественного иммуноферментного определения IFN- γ в плазме крови, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации Т-клеточного *in vitro* ответа на антиген, ассоциированный с инфекцией *M. tuberculosis* по ТУ 21.20.23-004-78939528-2023 (РУ № РЗН 2024/21946 от 31.01.24; на момент исследования находился в процессе регистрации; «ЭЛТА», Россия).

Все тесты выполнялись одновременно. В ходе исследования проводился забор крови, объем крови, забираемой от 1 пациента, не превысил 20 мл для выполнения 4 тестов *in vitro*. После забора крови внутрикожно на внутренней поверхности предплечья левой руки вводился туберкулин (осуществлялась постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Одномоментно, также внутрикожно, только на внутренней поверхно-

сти предплечья правой руки вводился Диаскинтест® (постановка пробы с препаратом Диаскинтест®). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями производителей.

Результат каждого теста оценивался качественным методом как положительный (туберкулезная инфекция вероятна) и отрицательный (туберкулезная инфекция маловероятна). Сомнительные, невалидные, неопределенные результаты вне зависимости от их интерпретации в инструкции производителя были учтены как «неинтерпретируемые» (подразумевалось, что они не могут дать однозначной информации о состоянии пациента). В группе ЛТИ-НР положительные результаты тестов рассматривались как ложноположительные, а в группах ТОД и ЛТИ-ВР отрицательные результаты рассматривались как ложноотрицательные.

При анализе результатов оценивались согласованность результатов всех исследуемых тестов и частота встречаемости положительных и отрицательных результатов. Конечной точкой исследования считалась общая процентная согласованность результатов, т. е. способность тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel и GraphPad Prism. Для расчета доверительных интервалов (ДИ) долей (95%-ный ДИ) использовалось биномиальное распределение. Различия в качественных признаках в группах определялись при помощи критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [15].

Результаты

Оценка согласованности результатов всех исследуемых тестов приведена в таблице.

Из данных таблицы следует, что результаты пробы с препаратом Диаскинтест® (95 результатов можно было оценивать как положительные и отрицательные) совпадали с результатами IGRA-тестов (кроме T-SPOT®.TB) в 88–92 % случаев, в то время как согласованность с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB оказалась на уровне 58–64 %.

Результаты IGRA-тестов (Standard E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ) имели высокую согласованность между собой (86–88 % случаев).

Результаты T-SPOT®.TB совпадали с кожными пробами в 62–64 % случаев, с остальными IGRA-тестами — в 72–76 % случаев. При этом проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB дали больше всего неинтерпретируемых результатов — 22 и 17 % случаев соответственно.

У всех обследованных ($n = 100$) проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB чаще давала положительные результаты (51 и 55 % соответственно по сравнению с 38 % для пробы с препаратом Диаскинтест® и 42–45 % — для других IGRA-тестов). Отрицательные результаты наблюдались реже (27 и 28 % по сравнению

Таблица

Согласованность положительных и отрицательных результатов 6 исследуемых тестов попарно

Table

Agreement of positive and negative results of 6 studied tests pair-wise

Тест (n = 100)	Проба с препаратом Диаскинтест®	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	T-SPOT®.TB	Standard E TB-Feron IGRA	QuantiFERON®-TB Gold Plus	ИГРА-ТБ
Проба с препаратом Диаскинтест®	95	57,9	64,2	88,4	90,5	91,6
Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	55	78	61,5	70,5	70,5	66,7
T-SPOT®.TB	61	48	83	75,9	72,3	75,9
Standard E TB-Feron IGRA	84	55	63	100	86,0	88,0
QuantiFERON®-TB Gold Plus	86	55	60	86	100	87,0
ИГРА-ТБ	87	52	63	88	87	99

Примечание: ТЕ – туберкулиновые единицы; ППД-Л – туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*Purified Protein Derivative*) в модификации М.А.Линниковой; в правой верхней части таблицы – процент совпавших результатов попарно между тестами (%). В левой нижней части – абсолютное количество совпавших результатов (абс.). По диагонали – число результатов для данного теста, которые можно однозначно интерпретировать как «положительные» и «отрицательные».

Note: The upper right part of the table shows the percentage of matching results pair-wise (%). The lower left part shows the absolute number of matching results (abs.). The diagonal shows the number of results for a given test that can be unambiguously interpreted as "positive" and "negative".

с 56–58 % для других тестов). Различия между долями отрицательных результатов во всей группе, полученными при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и T-SPOT®.TB, с одной стороны, и пробы с препаратом Диаскинтест® и Standard E TB-Feron IGRA, QuantiFERON®-TB Gold Plus и ИГРА-ТБ – с другой, оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Проведена оценка частоты демонстрации испытуемыми тестами положительных результатов в группах ТОД и ЛТИ-ВР, а также насколько часто они позволяли получить положительный результат в группе

ЛТИ-НР. Анализ частоты встречаемости положительных результатов иммунологических тестов в исследуемых группах отражен на рис. 1.

Тест T-SPOT®.TB наиболее часто давал положительные результаты, особенно в группе ТОД (88 % пациентов определены как положительные), что, однако, обернулось значительным количеством (26 %) предположительно ложноположительных результатов в группе ЛТИ-НР.

В результате пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л продемонстрировано также большое количество предпо-

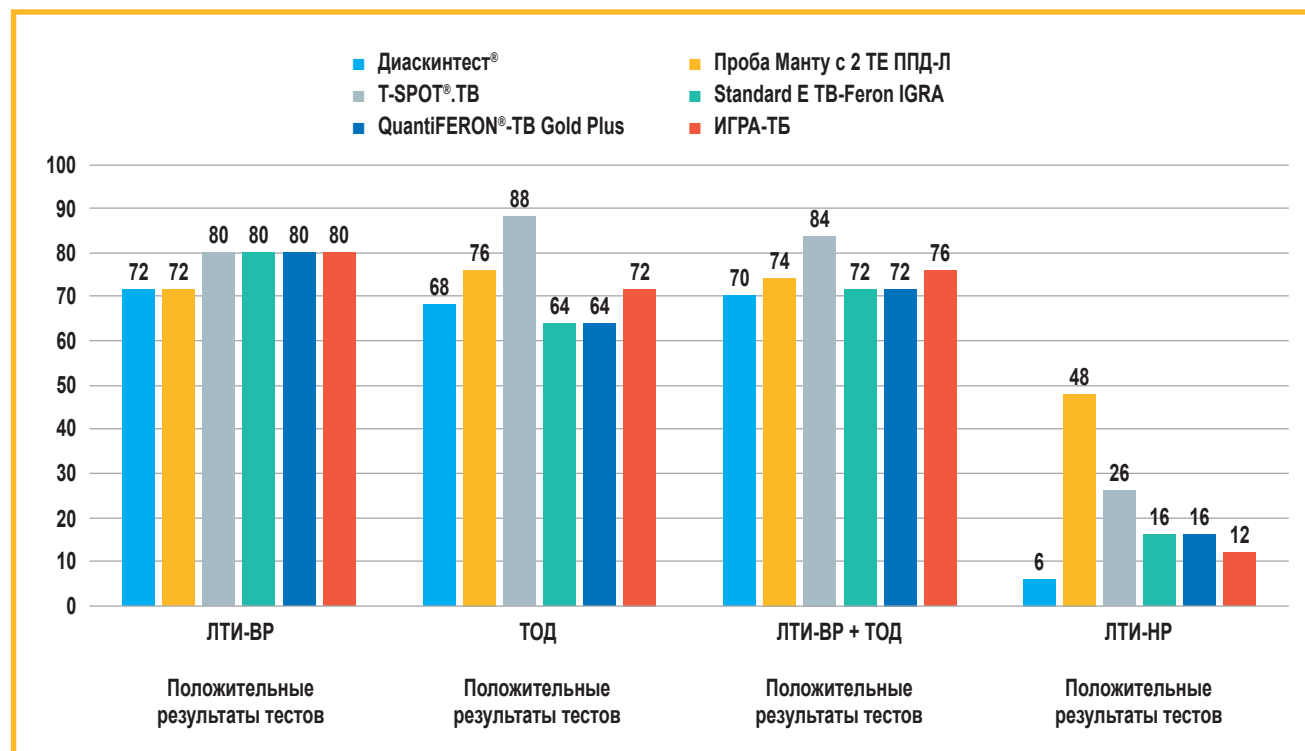


Рис. 1. Доля положительных результатов иммунологических тестов у пациентов исследуемых групп, %

Примечание: ТЕ – туберкулиновые единицы; ППД-Л – туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации М.А.Линниковой; группы пациентов: ЛТИ-ВР – с латентной туберкулезной инфекцией с высоким риском развития туберкулеза; ЛТИ-НР – с латентной туберкулезной инфекцией с низким риском развития туберкулеза; ТОД – туберкулез органов дыхания.

Figure 1. The proportion of positive results of immunological tests in patients of the study groups, %

лагаемых ложноположительных результатов в группе ЛТИ-НР (48 %), при этом показана значительная доля (76%) положительных результатов в группе ТОД. В группе ЛТИ-ВР доля положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, как и пробы с препаратом Диаскинтест®, была относительно невысокой (по 72 %) по сравнению с IGRA-тестами (по 80 %).

IGRA-тесты (кроме T-SPOT®.TB) и проба с препаратом Диаскинтест® дали наибольшее количество отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР (88–90 %). При этом установленный низкий уровень отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР в тестах T-SPOT®.TB и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (50 и 32 % соответственно) может свидетельствовать о низкой специфичности тестов. Различия в долях отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР между тестами T-SPOT®.TB и пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л, с одной стороны, и другими IGRA-тестами и пробой с препаратом Диаскинтест® — с другой, были статистически значимыми ($p < 0,05$).

На рис. 2 приведены данные об общей процентной согласованности результатов, т. е. способности тестов правильно предсказывать состояние, предполагаемое по совокупности клинических признаков. В рамках представленного исследования предполагаемыми состояниями являлось наличие активной инфекции у пациентов групп ТОД и ЛТИ-ВР и отсутствие активной инфекции у пациентов группы ЛТИ-НР. Наиболее точными оказались результаты теста ИГРА-ТБ (83 % совпадающих результатов, т. е. положительных для участников групп ТОД и ЛТИ-ВР и отрицательных для группы ЛТИ-НР), за ним следует проба с препаратом Диаскинтест® и QuantiFERON®-TB Gold Plus

(по 80 %), затем — Standard E TB-Feron IGRA (78 %) и T-SPOT®.TB (67 %).

Различия в процентной согласованности результатов между всеми перечисленными тестами не были статистически значимы. Достоверно более низкая результативность по совпадению результатов в представленном исследовании показала только проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (53 %; $p < 0,05$).

Таким образом, IGRA-тесты (за исключением T-SPOT®.TB) показали наиболее совпадающие с предполагаемым диагнозом результаты при скрининге пациентов с ЛТИ-НР (при этом специфичность тестов составляла 88–90 %) и пациентов с ЛТИ-ВР (чувствительность тестов — 80 %). По результатам оценки теста T-SPOT®.TB установлена более высокая чувствительность теста (91 %), но низкая его специфичность (66 %).

Проба с препаратом Диаскинтест® продемонстрировала достоверно более высокую специфичность (90 %) по сравнению с пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л (32 %) при сопоставимой чувствительности (в среднем 70 % vs 74 % соответственно).

Обсуждение

Сравнение результатов различных тестов в одной и той же группе пациентов проводилось многими исследователями, а полученные ими данные неоднозначны и порой противоречивы. Например, при сравнении теста QuantiFERON®-TB Gold Plus с T-SPOT®.TB, а также кожной туберкулиновой пробой с 5 ТЕ туберкулина, представляющего собой очищенный протеина дериват (*purified protein derivative*) в модификации

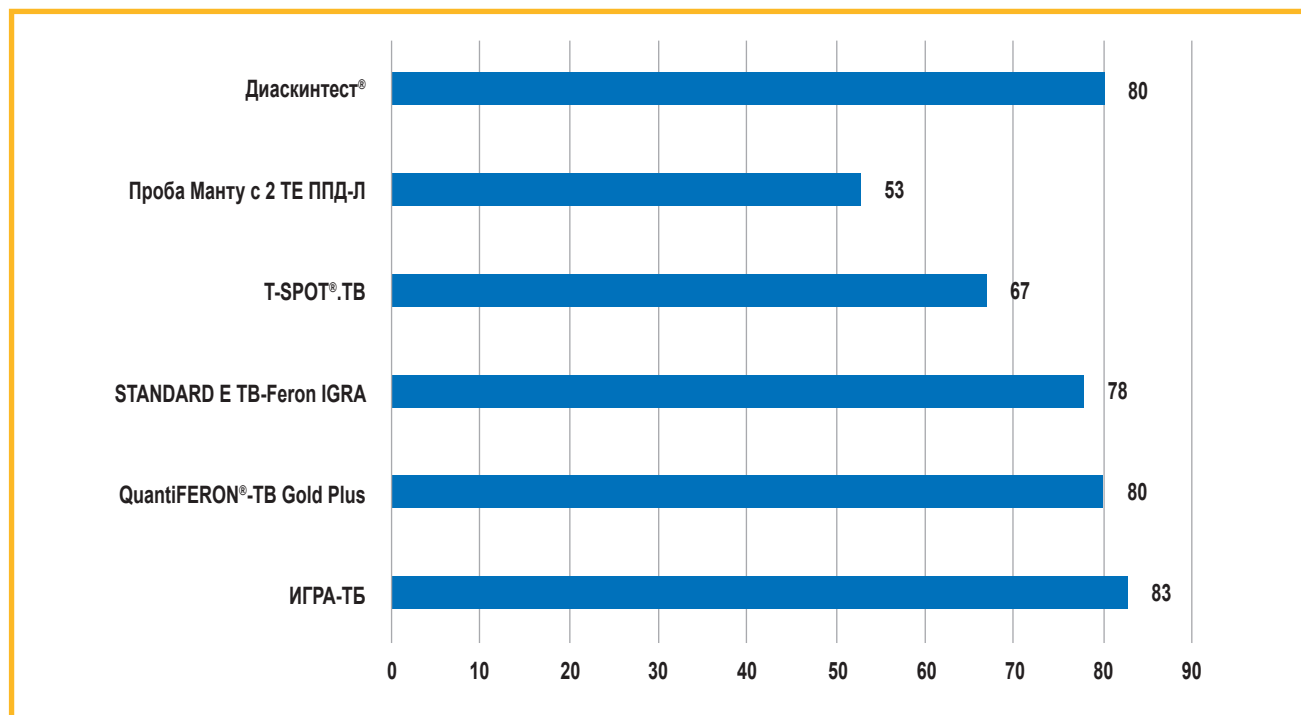


Рис. 2. Общая согласованность результатов тестов с учетом клинического статуса, %

Примечание: ТЕ — туберкулиновые единицы; ППД-Л — туберкулин, представляющий собой очищенный протеина дериват (*Purified Protein Derivative*) в модификации М.А.Линниковой.

Figure 2. Overall agreement of test results, taking into account the clinical status, %

Ф.Б.Зайберт (PPD-S), при этом продемонстрирована меньшая специфичность последней по сравнению с ИГРА-тестами [16, 17].

Также в нашем исследовании отмечена меньшая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, при этом проба с препаратом Диаскинтест® сохраняла высокую специфичность и была сопоставима с отечественным тестом ИГРА-ТБ (90 ± 8 % отрицательных результатов в группе ЛТИ-НР) и тестами QuantiFERON®-TB Gold Plus и Standard E TB-Feron IGRA (88 ± 9 %).

По данным ряда работ статистически значимой разницы в доле ЛТИ-позитивных пациентов, выявленных при помощи QuantiFERON®-TB Gold и кожной туберкулиновой пробы (с 5 ТЕ ППД-S) не обнаружено, либо чувствительность QuantiFERON®-TB Gold Plus была выше, чем у кожной пробы [18]. Аналогичные результаты были получены по результатам мета-анализа, при котором сравнивались опубликованные данные по чувствительности и специфичности тестов QuantiFERON®-TB Gold Plus, T-SPOT®.TB и кожной туберкулиновой пробы [19]. Сделан вывод о том, что QuantiFERON®-TB Gold Plus обладает в среднем большей чувствительностью по сравнению с T-SPOT®.TB ($94,7$ % vs $87,2$ %, разница становилась достоверной при количестве участников исследования > 100) при одинаково высокой специфичности этих тестов – $99,5$ и 100 % соответственно по сравнению с $66,2$ – $78,2$ % при кожной пробе с туберкулином.

В проведенном нами исследовании установлено, что при использовании T-SPOT®.TB и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л получено наибольшее количество истинно положительных результатов в группе больных ТОД, что свидетельствовало о высокой чувствительности этих методов (88 ± 13 % vs 76 ± 17 % соответственно), данные совпадали с результатами ИГРА-ТБ (76 ± 18 %). При этом в группе ЛТИ-НР достоверно реже ($p < 0,05$) отмечались отрицательные результаты при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (32 ± 13 %) и T-SPOT®.TB (50 ± 14 %), что снижало специфичность тестов.

По результатам исследования, выполненного с участием взрослых пациентов с подозрением на наличие туберкулеза, показано, что результаты пробы с препаратом Диаскинтест® и QuantiFERON®-TB Gold совпали в 84 % случаев. Также было отмечено совпадение результатов QuantiFERON®-TB Gold и пробы с препаратом Диаскинтест® с клиническим диагнозом (86 и 81 % соответственно) [20, 21].

По результатам проведенного исследования при сопоставлении результатов тестов с ИГРА-ТБ установлено, что наибольшая согласованность была зарегистрирована с пробой с препаратом Диаскинтест® ($91,6$ %), тестами Standard E TB-Feron IGRA (88 %) и QuantiFERON®-TB Gold Plus (87 %), а наименьшая – с T-SPOT®.TB ($75,9$ %) и внутрикожной пробой с туберкулином ($66,7$ %).

Благодаря полученным результатам подтверждено, что тест ИГРА-ТБ можно рассматривать в качестве аналога тестов *in vitro* (QuantiFERON®-TB Gold Plus и Standard E TB-Feron IGRA), а также применять в качестве альтернативы пробе с препаратом

Диаскинтест®. При оценке согласованности результатов с клиническим диагнозом также установлен наибольший уровень согласованности с ИГРА-ТБ тестом (83 %). Таким образом, отечественная тест-система ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендована в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых.

Следует отметить, что большинство исследований ранее проводились на детской популяции и их результаты не могут быть в полной мере экстраполированы на взрослых пациентов. Кроме того, строгие критерии отбора пациентов, применяемые в клинических исследованиях, не дают полного представления об информативности различных тест-систем у пациентов с различным течением туберкулезного процесса, коморбидной патологией, исходным нарушением иммунного статуса. При проведении данного исследования обращала на себя внимание конверсия результатов тестов по сравнению с исходными данными. Так, результат пробы с препаратом Диаскинтест® в группах ТОД и ЛТИ-ВР отнюдь не всегда оказывался положительным (68 и 72 % соответственно), несмотря на то, что наличие в анамнезе положительного результата пробы с препаратом Диаскинтест® было одним из критериев формирования группы ЛТИ-ВР. Такого рода невоспроизводимость повторных иммунологических тестов должна учитываться специалистами, а иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

Новый отечественный тест ИГРА-ТБ не уступает зарубежным аналогам и может быть рекомендован в практическом здравоохранении в качестве диагностики ЛТИ у взрослых. Представляется принципиально важным продолжить изучение информативности тестов у взрослых пациентов в условиях реальной клинической практики без применения строгих критериев отбора. Иммунологические особенности пациентов, обуславливающие различную чувствительность тестов, нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

- Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51 (2): 359–370. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03844.x.
- Metcalfe J.Z., Everett C.K., Steingart K.R. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 4): S1120–1129. DOI: 10.1093/infdis/jir410.
- Шубина А.Т., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А. и др. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584.
- Collins J.M., Onwubiko U., Holland D.P. QuantiFERON-TB gold versus tuberculin screening and care retention among persons experiencing homelessness: Georgia, 2015–2017. *Am. J. Public Health.* 2019; 109 (7): 1028–1033. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305069.

5. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP. *Молекулярная медицина*. 2008; (4): 28–34.
6. Русских О.Е., Савинцева Е.В., Кудлай Д.А. и др. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 559–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567.
7. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.challengeb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf [Accessed: March 26, 2025].
8. Смердин С.В., Макарова Н.Ю., Аксенова В.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации, 1991–2021 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025.
9. Аксенова В.А., Баронова О.Д., Барышникова Л.А. и др. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации. М.: Здоровье человека; 2024. Доступно на: <https://tbinfo.ru/klin.rekomendacii-lti-deti-2024.pdf>
10. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Доступно на: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> [Дата обращения: 26.03.25].
11. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E. et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2006. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02006.
12. Landry J., Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (12):1352–1364. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtd/2008/00000012/00000012/art00005>
13. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x.
14. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 845–855. DOI: 10.1038/nrmicro2236.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
16. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J. et al. Comparing QuantiFERON-TB gold plus with other tests to diagnose mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (11): e00985-19. DOI: 10.1128/JCM.00985-19.
17. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9 14.
18. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K. et al. Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (1): 12–16. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.03.011.
19. Zhang Y., Zhou G., Shi W. et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB gold plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 40. DOI: 10.1186/s12879-023-08008-2.
20. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V. et al. Comparative performance of QuantiFERON-TB gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 86: 18–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.014.
21. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. Comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.
22. *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 51 (2): 359–370. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03844.x.
23. Metcalfe J.Z., Everett C.K., Steingart K.R. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (Suppl. 4): S1120–1129. DOI: 10.1093/infdis/jir410.
24. Shubina A.T., Borodulina E.A., Kudlay D.A. et al. [Test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in pulmonological practice]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 576–584. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-576-584 (in Russian).
25. Collins J.M., Onwubiko U., Holland D.P. QuantiFERON-TB gold versus tuberculin screening and care retention among persons experiencing homelessness: Georgia, 2015–2017. *Am. J. Public Health*. 2019; 109 (7): 1028–1033. DOI: 10.2105/AJPH.2019.305069.
26. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshv S.A. et al. [A new skin test for the diagnosis of tuberculosis based on the recombinant protein ESAT-CFP]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2008; 4: 28–34 (in Russian).
27. Russkikh O.E., Savintseva E.V., Kudlay D.A. et al. [Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 559–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567 (in Russian).
28. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://www.challengeb.org/reportfiles/WHO_TB_Report_2018.pdf [Accessed: March 26, 2025].
29. Smerdin S.V., Makarova N.Yu., Aksenova V.A. et al. [Tuberculosis in the Russian Federation, 1991–2021]. Moscow: GEOTAR-Media; 2025 (in Russian).
30. Aksenova V.A., Baronova O.D., Baryshnikova L.A. et al. [Latent tuberculosis infection in children. Clinical recommendations]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2024. Available at: <https://tbinfo.ru/klin.rekomendacii-lti-deti-2024.pdf> (in Russian).
31. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> [Accessed: March 26, 2025] (in Russian).
32. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E. et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2006. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02006.
33. Landry J., Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12 (12):1352–1364. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/iatld/ijtd/2008/00000012/00000012/art00005>
34. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01739.x.
35. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7 (12): 845–855. DOI: 10.1038/nrmicro2236.
36. Glants S. [Medical and biological statistics]. Moscow: Praktika; 1998 (in Russian).
37. Venkatappa T.K., Punnoose R., Katz D.J. et al. Comparing QuantiFERON-TB gold plus with other tests to diagnose mycobacterium tuberculosis infection. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57 (11): e00985-19. DOI: 10.1128/JCM.00985-19.
38. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskiy V. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 22 (2): 250–264. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9 14.
39. Prakash Babu S., Ezhumalai K., Raghupathy K. et al. Comparison of IGRA and TST in the diagnosis of latent tuberculosis among women of reproductive age in South India. *Indian J. Tuberc.* 2023; 70 (1): 12–16. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.03.011.
40. Zhang Y., Zhou G., Shi W. et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB gold plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023; 23 (1): 40. DOI: 10.1186/s12879-023-08008-2.
41. Nikitina I.Y., Karpina N.L., Kasimceva O.V. et al. Comparative performance of QuantiFERON-TB gold versus skin test with tuberculosis

Поступила: 28.03.25
Принята к печати: 03.07.25

References

1. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*.

recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 86: 18–24. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.014.

21. Starshinova A., Zhuravlev V., Dovgaluk I. et al. Comparison of intradermal test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest)

with other immunologic tests in the diagnosis of tuberculosis infection. *Int. J. Mycobacteriol.* 2018; 7 (1): 32–39. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_17_18.

Received: March 28, 2025

Accepted for publication: July 03, 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 Phthisiology, 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>)

Гордеев Алексей Алексеевич — врач-фтизиатр, заведующий Орехово-Зуевским филиалом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd_oz@mosreg.ru (SPIN-код: 8026-9465)

Alexey A. Gordeev, Phthisiologist, Head of the Orekhovo-Zuevo branch, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (496) 588-41-29; e-mail: mz_mokptd_oz@mosreg.ru (SPIN-code: 8026-9465)

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 Phthisiology, 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>)

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. Vershinina, Doctor of Medicine, Phthisiologist, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; Professor, Department of Phthisiology, 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>)

Ткачук Артем Петрович — ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизио-

пульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 631-15-15; e-mail: artempetrovichtkachuk@yandex.ru (SPIN-код: 1219-8315)

Artyom P. Tkachuk, Leading Researcher, Microbiology Laboratory, Virology and Molecular Biological Research Methods, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 631-15-15; e-mail: artempetrovichtkachuk@yandex.ru (SPIN-code: 1219-8315)

Мануйлов Виктор Александрович — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-30-01; e-mail: victormanuilov@yandex.ru (SPIN-код: 9995-7133; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>)

Viktor A. Manuilov, Candidate of Biology, Senior Researcher, Translational Biomedicine Laboratory, 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”; tel.: (499) 193-30-01; e-mail: victormanuilov@yandex.ru (SPIN-code: 9995-7133; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2296-6151>)

Кудряшова Александра Михайловна — научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: 2238250@rambler.ru (SPIN-код: 3701-2115; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-0898>)

Alexandra M. Kudryashova, Researcher, Laboratory of Medical Biotechnology, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: 2238250@rambler.ru (SPIN-code: 3701-2115; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-0898>)

Черепович Богдан Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории генетики РНК-содержащих вирусов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: cherepovichb@mail.ru (SPIN-код: 9101-3517; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>)

Bogdan S. Cherepovich, Junior Researcher, Laboratory of Genetics of RNA-Containing Viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: cherepovichb@mail.ru (SPIN-code: 9101-3517; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>)

Борисова Ольга Васильевна — к. х. н., заведующая лабораторией медицинской биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: olga.v.borisova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-2945>)

Olga V. Borisova, Candidate of Chemistry, Head of the Laboratory of Medical Biotechnology, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: olga.v.borisova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-2945>)

Участие авторов

Смердин С.В. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи

Гордеев А.А. — регистрация данных, написание текста статьи

Плеханова М.А. — дизайн исследования, анализ литературных данных

Вершинина М.В. — научная и техническая редакция статьи

Ткачук А.П. — анализ полученных данных, написание текста статьи

Мануйлов В.А. — разработка протокола исследования

Кудряшова А.М. — анализ и интерпретация полученных данных

Черепович Б.С. — статистическая обработка данных

Борисова О.В. — анализ и интерпретация полученных данных

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Smerdin S.V. — concept and design of the study, approval of the final version of the article

Gordeev A.A. — data registration, writing the text of the article

Plekhanova M.A. — design of the study, analysis of literary data

Vershinina M.V. — scientific and technical editing of the article

Tkachuk A.P. — data analysis, writing the text of the article

Manuylov V.A. — protocol of the study

Kudryashova A.M. — data analysis and interpretation

Cherepovich B.S. — statistical data processing

Borisova O.V. — data analysis and interpretation

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

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

НАБОР РЕАГЕНТОВ «ИГРА-ТБ»

Надежнее и точнее кожных проб,
проще и быстрее, чем ELISpot

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАБОРА

- ✓ Набор рассчитан на **50 определений** с возможностью 4 независимых постановок
- ✓ Диагностические **чувствительность** и **специфичность: 100% (ДИ 92,89-100%)**
- ✓ Для анализа требуется **3 мл крови**
- ✓ Время проведения анализа – **20-27 часов** (из них 18-24 часа инкубация)
- ✓ Пептидные стимуляторы и костимуляторы для **CD4+** и **CD8+ Т-лимфоцитов**

ПРЕИМУЩЕСТВА НАБОРА ИГРА-ТБ



- Стимуляторы нанесены непосредственно внутрь вакуумных пробирок для забора крови, в них же происходит инкубация лимфоцитов без каких-либо дополнительных манипуляций
- Тест ИГРА-ТБ обеспечивает точную интерпретацию результата по величине интерферонового ответа
- Определение гамма-интерферона происходит методом рутинного ИФА, с использованием стандартного оборудования, уже имеющегося в абсолютном большинстве КДЛ. Также возможно использование автоматических анализаторов открытого типа
- Результат будет готов через сутки



Подробнее на сайте
о современном российском
тесте для in vitro диагностики
туберкулеза и ЛТИ

На правах рекламы

Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

В. Ч. Нгуен, Д. Г. Солдатов ✉

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

По результатам многочисленных исследований последних лет продемонстрировано, что одним из важнейших патофизиологических механизмов формирования хронического воспаления в стенке бронхов больных бронхиальной астмой (БА) является окислительный стресс (ОС). ОС способствует хронизации воспаления и ремоделированию дыхательных путей. **Целью** обзора явилось изучение роли ОС у больных тяжелой БА (ТБА) и возможностей его терапевтической коррекции на основании анализа литературных источников баз данных *PubMed* и *Google Scholar* за период 2020–2025 гг. **Материалы и методы.** Изучены 83 публикации баз данных *PubMed* и *Google Scholar*, отобранные в результате поиска по следующим ключевым словам: «окислительный / оксидативный стресс при тяжелой бронхиальной астме», «лечение окислительного стресса при тяжелой бронхиальной астме», «антиоксидантная терапия при тяжелой бронхиальной астме». **Заключение.** Сделан вывод о том, что ОС играет важнейшую роль в патогенезе ТБА, способствуя формированию и поддержанию хронического воспаления в бронхиальной стенке, гиперреактивности и ремоделированию бронхов, персистенции симптомов и снижению вентилиционной функции легких. Поиск и разработка инновационных методов лечения, направленных на уменьшение выраженности ОС в стенке бронхов, в частности ингаляционная терапия термической гелий-кислородной смесью, может представлять особый интерес в комплексной терапии ТБА с целью установления наиболее полного контроля над заболеванием.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, окислительный / оксидативный стресс, свободные кислородные радикалы, контроль над бронхиальной астмой, антиоксидантная терапия.

Конфликт интересов: Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование: Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Нгуен В.Ч., Солдатов Д.Г., 2025

Для цитирования: Нгуен В.Ч., Солдатов Д.Г. Окислительный стресс у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 540–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-540-552

Oxidative stress in patients with severe asthma

Van Truong Nguyen, Dmitry G. Soldatov ✉

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

Numerous studies in recent years have demonstrated that oxidative stress (OS) is one of the most important pathophysiologic mechanisms of chronic inflammation in the bronchial wall of asthma patients. OS contributes to chronic inflammation and airway remodeling. **The aim** of this review was to investigate the role of OS in patients with severe asthma (SA) and therapeutic options for OS improvement based on analysis of literature data from PubMed and Google Scholar databases for the period 2020 – 2025. **Methods.** 83 PubMed and Google Scholar publications were selected for the review by searching the following keywords: oxidative stress in SA, OS treatment in SA, and antioxidant therapy in SA. **Conclusion.** OS plays a crucial role in the pathogenesis of SA, contributing to the formation and maintenance of chronic inflammation in the bronchial wall, bronchial hyperreactivity and remodeling, persistence of symptoms, and decreased ventilatory function of the lungs. Search and development of innovative treatment methods aimed at reducing the severity of OS in the bronchial wall, in particular inhalation therapy with a thermal helium-oxygen mixture, may be of particular interest in the complex therapy of SA in order to establish the most comprehensive control of the disease.

Key words: severe asthma, oxidative stress, free oxygen radicals, asthma control, antioxidant therapy.

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

Funding. The study had no sponsorship.

© Nguyen V.Tr., Soldatov D.G., 2025

For citation: Nguyen V.Tr., Soldatov D.G. Oxidative stress in patients with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 540–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-540-552

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, оказывающих существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Согласно данным международного руководства «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (*Global Initiative for Asthma* — GINA, 2024),

в настоящее время > 300 млн человек в мире страдают БА, из них более 1 000 пациентов ежедневно умирают от этого заболевания [1]. В России распространенность БА, согласно официальным статистическим данным, в 2022 г. составила 1 073,1 на 100 тыс. населения (1,591 млн человек), демонстрируя рост на 3,8 %

по сравнению с предшествующим годом (1,569 млн человек в 2021 г.) [2, 3]. В общей структуре заболевания 5–20 % приходится на долю ТБА [6]. Общие расходы на лечение ТБА в России (без назначения генно-инженерных биологических препаратов) составляют в 1 447,2 млрд руб. в год [4].

При ТБА течение заболевания остается зачастую неконтролируемым, несмотря на проводимое лечение, или поддается контролю лишь на фоне мощной базисной терапии, соответствующей V ступени GINA. Рефрактерность к проводимой базисной терапии сопровождается частыми обострениями и госпитализациями, незапланированными визитами к врачу, в т. ч. за неотложной помощью. При ТБА в дыхательных путях (ДП) наряду с воспалительной реакцией в результате регенеративных процессов в ответ на хроническое воспаление могут развиваться необратимые структурные изменения, называемые ремоделированием бронхов.

Среди важнейших патогенетических механизмов ТБА особая роль принадлежит окислительному стрессу (ОС), возникающему в ДП вследствие дисбаланса между выработкой активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой организма. АФК – высокоактивные молекулы (супероксиданион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($OH^\cdot$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (O_2) и др.), способные в зависимости от концентрации оказывать в организме как регулирующее, так и токсическое действие. Важнейшие регулирующие эффекты АФК хорошо известны и проявляются, в частности, в обеспечении регенерации органов и тканей, поддержании гомеостаза, реализации бактерицидного, цитотоксического и иммунорегуляторного механизмов защиты организма, процессов хемотаксиса и фагоцитоза. Напротив, в концентрациях, превышающих физиологические значения, АФК проявляют свой токсический эффект, вступая в химические реакции с молекулами различных органов и систем, вызывая деградацию структурных белков, перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных стенок и нуклеиновых кислот, ингибирование ферментов, изменяя структуру и функциональные свойства гормонов, способствуя повышенной выработке свободного кальция и усиливая апоптоз [5–7]. АФК и продукты ПОЛ способствуют повышенной выработке цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL) -1, -6 и др.) и медиаторов воспаления (производные арахидоновой кислоты, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны; гистамин, брадикинин, серотонин), имеющих важнейшее значение в патогенезе БА.

Часто ОС может сопровождаться нитрозативным стрессом, обусловленным повышенным образованием активных форм азота (АФА) – оксида азота ($NO^\cdot$), нитроксильного аниона (NO^-), катиона нитрозония (NO^+), пероксинитрита ($ONOO^-$), диоксида азота ($NO_2^\cdot$), нитрит-аниона (NO_2^-), а также других физиологически значимых производных NO. По данным ряда исследований при изучении конечных продуктов нитрозативного стресса выявлена прямая корреляция между концентрацией NO и тяжестью эозинофильного воспаления ДП у больных БА [8].

Целью настоящего обзора явилось изучение роли ОС в патогенезе ТБА и современных возможностей его коррекции на основании анализа литературных данных базы *PubMed* и *Google Scholar* за период 2020–2025 гг. Изучены 83 публикации, отобранные в результате поиска по следующим ключевым словам: «окислительный / оксидативный стресс при тяжелой бронхиальной астме», «лечение окислительного стресса при тяжелой бронхиальной астме», «антиоксидантная терапия при тяжелой бронхиальной астме».

Роль аэрополлютантов и ингаляции раздражающих веществ в формировании окислительного стресса дыхательных путей

Неблагоприятные факторы окружающей среды играют решающую роль в развитии ОС у пациентов с ТБА. Воздействие аэрополлютантов и ингаляционных раздражающих агентов, таких как твердые мелкодисперсные частицы размером $\leq 2,5$ мкм (PM2.5), озон (O_3) и табачный дым, сопровождается доказанным увеличением производства АФК в ДП.

Твердые частицы (PM2.5). Взвешенные в воздухе мелкодисперсные частицы PM2.5 включают в себя мельчайшие частицы сажи, асфальта, автомобильных шин, соединения тяжелых металлов, минеральные соли, различные аллергены и микроорганизмы, которые при попадании в организм вызывают комплекс патологических реакций, включающий в себя ОС, усиление воспалительных процессов, повреждение эндотелия, вегетативную дисфункцию, повреждение митохондрий и генотоксичность [9].

Показано, что длительная ингаляция высоких доз PM2.5 может приводить к формированию БА, причем ведущим патогенетическим механизмом является развитие ОС ДП [10]. Воздействие PM2.5 может оказывать повреждающее действие на эпителиальные клетки ДП, вызывать воспаление и высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и TNF- α). В то же время ингаляция PM2.5 стимулирует высвобождение ионов кальция эпителиальными клетками ДП и эндоплазматическим ретикуломом, которые активируют и фосфорилируют митоген-активированные протеинкиназы (MAPK), усиливающие транскрипцию генов (NF- κ B, AP-1), которые, в свою очередь, способствуют последующему высвобождению IL-6, IL-8 и TNF- α . Таким образом активируются Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа и развивается гиперреактивность ДП. Кроме того, воздействие PM2.5 может вызывать аутофагию через внутриклеточные сигнальные каскады PI3K / Akt / mTOR и усиливать ее путем влияния на экспрессию синтазы оксида азота-2 (NOS2) и трансформирующей фактор роста- β 1 (*Transforming growth factor*- β 1 – TGF β 1), вызывая ремоделирование ДП.

При попадании частиц PM2.5 повышенная продукция АФК носит характер защитной реакции организма [11]. Однако при чрезмерном производстве АФК в сочетании с недостаточной антиоксидантной защитой нарушается окислительно-восстановительный баланс, что приводит к ОС и подтверждается по-

вешением уровня таких биомаркеров ОС, как 8-изо-простан и малондиальдегид (МДА) [12, 13].

Показано, что попадание PM_{2.5} в ДП может нарушать функцию митохондрий в клетках легких. Дисфункция митохондрий приводит к выходу электронов из электронно-транспортной цепи и их связыванию с кислородом с образованием супероксид-анионов, что еще больше усугубляет ОС [14]. Этот каскад окислительных повреждений способствует воспалению, ремоделированию ДП и прогрессированию хронических заболеваний легких, таких как БА и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Сравнительные исследования показателей легочной функции у жителей регионов, проживающих в зонах с различной степенью загрязнения воздуха PM_{2.5} частицами и диоксидом азота, демонстрируют наличие прямой корреляции между содержанием аэрополлютантов и маркеров ОС (8-изопростан в конденсате выдыхаемого воздуха) и обратной корреляции — с показателями функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁) [10].

По данным недавнего опубликованного метаанализа 1 027 исследований ($n = 25\,789\,433$) убедительно продемонстрировано, что длительное превышение предельно допустимой концентрации PM_{2.5} на каждые 10 мг / м³ ассоциировано с возрастанием риска БА (заболеваемости, распространенности и смертности) на 21,4 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 11,4–32,3 %) у детей и на 7,1 % (95%-ный ДИ — 1,6–12,9 %) — у взрослых. В 2019 г. почти 1/3 случаев БА в мире была связана с воздействием PM_{2.5} [15].

Также показано, что при превышении предельно допустимой концентрации PM_{2.5} на каждые 10 мг / м³ увеличивается риск экстренной госпитализации по поводу обострения БА среди детей [16].

Озон (O₃). Приземный (тропосферный) озон занимает 2-е место среди аэрополлютантов по своей агрессивности для здоровья человека. Он образуется в нижних слоях атмосферы в результате фотохимического взаимодействия оксида азота и органических соединений. В то время как острое воздействие озона вызывает гиперреактивность ДП и нейтрофильное воспаление, хроническое воздействие озона — длительный ОС, приводящий к гибели клеток ДП и хроническому воспалению бронхов с развитием эмфиземы, схожей с таковой при ХОБЛ. Однако в обоих случаях роль ОС в патогенезе дыхательных расстройств крайне велика.

Озон является мощным индуктором АФК как у здоровых людей, так и больных БА. Агрессивное действие озона проявляется активной выработкой АФК преимущественно за счет ПОЛ легочного сурфактанта и клеточных мембран [17]. Увеличение АФК вызывает повреждение клеток, митохондриальную дисфункцию и повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК), образование и высвобождение токсичных метаболитов. АФК быстро активируют высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-23, IL-33, TNF- α и тимического стромального лимфопоэтина (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP),

что приводит к каскаду провоспалительных изменений в структурных и иммунных клетках в слизистой оболочке ДП. Страдает фагоцитирующая активность альвеолярных макрофагов, отмечается снижение интенсивности эффероцитоза, что, в свою очередь, усиливает явления воспаления в ДП [18]. Активная выработка цитокинов, в особенности IL-1 β , IL-17A, IL-22, повышение экспрессии молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) обуславливают приток нейтрофилов и еще большую выработку АФК в очаге воспаления. Включение сигнальных клеточных путей, в частности, ROR γ t, способствует активации транскрипционного фактора NF- κ B, который, в свою очередь, подавляет экспрессию и функцию рецепторов глюкокортикостероидных (ГКС) гормонов (РГГ) на альвеолоцитах 2-го типа. В развитии резистентности РГГ оказываются задействованы как минимум 3 патогенетических механизма, а именно — ингибирование ядерной транслокации РГГ, препятствование связыванию РГГ с ГКС-регуляторными элементами (nGRE) и подавление взаимосвязи с транскрипционными факторами. Представляется, что именно развитие резистентности РГГ, обусловленной ОС, является одной из важнейших причин формирования ТБА и ее неконтролируемого течения. Было убедительно продемонстрировано, что вдыхание озона крысами может вызывать обострение эозинофильного воспаления ДП и Th2-иммунный ответ [19]. Несмотря на эти экспериментальные данные, четкого подтверждения влияния острой ингаляции озона на развитие Т2-воспаления у людей до настоящего времени не получено [20].

Хроническое воздействие озона связано с увеличением частоты и тяжести обострений различных эндотипов БА. Показано, что у пациентов с БА, подвергающихся хроническому воздействию озона, повышается уровень АФК и соответственно снижается функция легких, измеряемая по ОФВ₁ [21–23].

Табачный дым и аэрозоль электронных средств доставки никотина. Табачный дым, вызывая ОС в дыхательной системе, является мощным источником АФК [24]. При горении табака образуется сложная смесь свободных радикалов и других реактогенных молекул, в частности, короткоживущих радикалов, таких как супероксид-анион (O₂⁻) и гидроксильные радикалы ($\cdot$ OH) и долгоживущих радикалов — пероксида водорода (H₂O₂) и пероксинитрита (ONOO⁻) [25]. АФК могут непосредственно повреждать эпителий ДП, воздействуя на клеточные липиды, белки и ДНК, что приводит к воспалению, увеличению выработки слизи и бронхоконстрикции — ключевым симптомам БА [26].

У курящих пациентов ОС особенно выражен не только за счет повышенной продукции АФК, что подтверждается повышением уровня маркеров ОС, — МДА и параоксоназы [27], но и подавления табачным дымом антиоксидантной системы легких. Показано, что у курильщиков часто снижается уровень таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза [28]. Такое воздействие способствует увеличению тяжести и частоты симптомов БА, поскольку сниженная антиоксидантная способность

не в состоянии нейтрализовать приток АФК из окружающей среды, что делает табачный дым одним из основных модифицируемых факторов риска в лечении этого хронического респираторного заболевания.

В последние годы значительное внимание исследователей уделяется возможности электронных средств доставки никотина вызывать ОС ДН. Считается, что одним из источников АФК является собственно пар, образующийся при использовании электронных сигарет. Было обнаружено, что даже без ароматизаторов или никотина образующийся при выпаривании аэрозоль пропиленгликоля и глицерина содержит высокие дозы АФК. Наибольший вред для респираторного здоровья связан с никотином и ароматизаторами, входящими в состав вейпов. Карбонилы, такие как формальдегид и ацетальдегид, постоянно встречающиеся в электронных сигаретах, также могут способствовать окислительно-восстановительному дисбалансу [29]. Было убедительно продемонстрировано, что воздействие электронных сигарет вызывает значительное увеличение воспалительных биомаркеров, в частности, IL-8 и IL-6, снижение лактатдегидрогеназы и изменения ММР9 в клетках, температуры выдыхаемого воздуха. Развивающийся после курения электронных сигарет ОС может провоцировать воспаление эндотелия легких у молодых здоровых пациентов [27]. Согласно данным недавнего метаанализа и систематического обзора данных 10 поперечных исследований, охвативших в общей сложности 483 948 подростков в возрасте 15–16 лет, убедительно продемонстрировано, что вейпинг ассоциирован со статистически значимым более высоким риском развития БА [30].

Патофизиология повреждений дыхательных путей, индуцированных окислительным стрессом

Исследователи полагают, что основными патофизиологическими механизмами клеточного повреждения ДП на фоне ОС являются:

- *дисфункция митохондрий.* В норме митохондрии производят АФК как побочный продукт окислительного фосфорилирования, с помощью которого клетки вырабатывают АТФ. В здоровых клетках уровень АФК жестко регулируется. При гиперпродукции АФК и развитии ОС окислительное повреждение влияет на репликацию и транскрипцию мтДНК, приводит к снижению митохондриальной функции, нарушению активности электронно-транспортной цепи и падению мембранного потенциала, что в свою очередь обуславливает усиление выработки АФК и дальнейшее окислительное повреждение клеток [31, 32]. Известно также, что АФК изменяют структуру теломер и сокращают их длину, способствуя процессу старения. Прогрессирующая митохондриальная дисфункция является пусковым фактором в повреждении клеток ДП, усугубляет ОС и способствует сохранению воспаления в ДП;
- *активация клеточных сигнальных путей.* АФК являются мощными активаторами ядерного фактора транскрипции — NF- κ B, регулирующего экспрес-

сию различных провоспалительных генов. При активации АФК NF- κ B транслоцируется в ядро, где связывается с ДНК и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13. Эти цитокины играют важнейшую роль в аллергическом воспалении, способствуя привлечению эозинофилов, выработке IgE и гиперсекреции слизи [33];

- *другим важнейшим сигнальным путем, активируемым АФК, является путь MAPK, который включает 3 основные киназы — ERK, JNK и p38 MAPK.* АФК-индуцированная активация MAPK приводит к фосфорилированию различных факторов транскрипции, что обуславливает выработку дополнительных провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1 β и GM-CSF [34, 35];
- *высвобождение провоспалительных цитокинов.* Активация NF- κ B и MAPK приводит к увеличению выработки нескольких провоспалительных цитокинов, которые являются ключевыми медиаторами БА.

IL-4, IL-5 и IL-13 играют центральную роль в иммунном ответе Th2, который преобладает при аллергической БА. IL-4 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки и стимулирует В-клетки к выработке IgE. IL-5 критически важен для роста, дифференцировки и активации эозинофилов. IL-13 способствует гиперреактивности ДП, вызывая выработку слизи и способствуя ремоделированию ДП [36, 37].

Цитокины TNF- α и IL-1 β участвуют не только в острой воспалительной реакции, но и в хроническом воспалении, наблюдаемом при БА. TNF- α способствует привлечению дополнительных воспалительных клеток, включая нейтрофилы, в очаг воспаления, а IL-1 β усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, способствуя экстравазации иммунных клеток в ткани ДП [38].

Роль различных клеточных элементов в формировании воспаления и гиперреактивности дыхательных путей

Эозинофилы. Эозинофилы являются ключевыми эффекторными клетками при аллергической БА, а эозинофильный тип воспаления ДП составляет, по данным Бельгийского регистра, 55 % в структуре неконтролируемой ТБА [39]. Воспалительный эффект этих клеток осуществляется посредством высвобождения мощных цитоплазматических белков (основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин) и цитокинов (провоспалительные IL, TGF- α и β , хемокины, липидные медиаторы (фактор активации тромбоцитов и лейкотриен C4)). Эозинофильная пероксидаза способствует значительной выработке АФК, катализирует производство мощного окисланта хлорноватистой кислоты (HOCl) из H₂O₂, стимулирует ОС, апоптоз и некроз клеток [40]. Эозинофильный катионный протеин оказывает влияние на лимфоциты и стимулирует развитие Th2-иммунного ответа.

В последнее время внимание исследователей привлекает вопрос о важном влиянии ОС-индуцированной митохондриальной дисфункции эозинофилов на эозинофилию, Th2-воспаление и формирование ТБА [41]. Вырабатываемые провоспалительными клетками на фоне ОС IL-5 и GM-CSF могут играть особенно важную роль в нарушении функции эозинофилов, процесса апоптоза и развития тяжелого течения БА. IL-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в ДП, активации и выживаемости. IL-5 также действует на клетки-мишени, связываясь с их специфическим рецептором (IL-5R), представленным на различных клетках.

В настоящее время роль эозинофильного воспаления при БА не вызывает сомнения, а содержание эозинофилов в сыворотке крови может служить маркером аллергического воспаления в ДП. Повышенное количество эозинофилов в ДП пациентов с БА связано с ОС и повреждением тканей [7, 28].

Нейтрофилы. Нейтрофильный воспалительный процесс обуславливает в основном формирование т. н. нейтрофильной БА. Основными медиаторами ее являются Th17, инфламасомы, экзосомы и микроРНК [42]. Продукция нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) и увеличение цитоплазмы безъядерных нейтрофилов приводит к обострению симптомов БА.

Нейтрофилы содержат и выделяют мощный арсенал медиаторов. По-видимому, особое значение в формировании ОС приобретает фермент миелопероксидаза (МПО), катализирующий образование АФК из H_2O_2 и выработку АФА, таких как пероксинитрит. Это способствует повреждению ДП и гиперсекреции слизи, усугублению симптомов БА. Нейтрофилы могут способствовать также формированию Th2-воспаления через внеклеточные ловушки.

Представляет интерес недавнее поперечное исследование с применением многофакторного анализа, по данным которого продемонстрирована возможность использования определенного уровня нейтрофилии периферической крови ($> 4,55 \times 10^9 / л$ — в абсолютном выражении / $> 55,15 \%$ — в относительном выражении) в качестве биомаркеров ТБА, характеризующих чувствительностью 83,3 / 54,8 % и специфичностью 64,0 / 88,0 % соответственно [43]. Также у больных ТБА выявлено статистически достоверное увеличение концентрации АФК нейтрофилов в индуцированных образцах мокроты и 8-изо-PGF_{2a} в образцах периферической крови в группе пациентов с ТБА ($p = 0,012$; $p = 0,044$).

Макрофаги. Макрофаги являются важнейшими клетками врожденной иммунной системы, регулируемыми иммунный ответ путем привлечения эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов, а также активирующими эффекторные Th-клетки. В процессе поляризации макрофаги образуют 2 функционально противоположные субпопуляции — M1 и M2, отвечающие за реализацию Th-1 и Th-2 иммунного ответа соответственно. Они обладают противоположной функциональной активностью при воспалительных

процессах, демонстрируя различные цитотоксичность и регенеративные способности [44]. Подобная пластичность макрофагов позволяет им выполнять широкий спектр иммунологических функций, направленных как на развитие воспаления (провоспалительные M1-макрофаги), так и на борьбу с ним (противовоспалительные M2-макрофаги). Еще одна группа макрофагов — Mox — формируется в условиях ОС, когда в тканях возрастает опасность повреждения их свободными радикалами. Макрофаги не только сами устойчивы к повреждающим факторам, но и могут участвовать в поддержании окислительно-восстановительного баланса, выполняя роль «дирижера клеточного оркестра» и проявляя поистине удивительные возможности к самозащите против ОС [45]. Некоторые исследователи полагают, что киназы Mst1 и Mst2 (Mst1 / 2) распознают АФК и поддерживают клеточный окислительно-восстановительный баланс.

Развитие ОС ДП сопровождается митохондриальной дисфункцией макрофагов, классической активацией макрофагов M1 и выработкой провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , IL-6, IL-1 β и TNF- α). Классически активированные макрофаги также продуцируют индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), что вызывает повышение синтеза АФА. Избыток АФК / АФА может привести к нарушению функции макрофагов, например, старению, нарушению фагоцитоза и эффероцитоза. Макрофаги также активно вырабатывают АФК, в частности, благодаря активности NADPH-оксидазы — ферментного комплекса, который генерирует супероксидные радикалы (O_2^-) [46, 47]. При БА активация макрофагов аллергенами или инфекционными агентами приводит к увеличению продукции АФК, что еще больше способствует воспалению и ремоделированию ДП.

Доказано, что макрофаги принимают активное участие в формировании различных эндотипов ТБА, в частности, ее нейтрофильного [48] и *pauci*-гранулоцитарного эндотипов [49]. Последний эндотип также характеризовался повышением резистентности РГГ и худшим контролем над ОФВ₁ при проведении противоастматического лечения.

Структурные изменения дыхательных путей (ремоделирование)

Хронический ОС и воспаление приводят к структурным изменениям в ДП, в совокупности известные как ремоделирование ДП. Ремоделирование включает в себя следующие изменения:

- **субэпителиальный фиброз.** Это утолщение фундаментальной мембраны из-за чрезмерного отложения белков внеклеточного матрикса (*ExtraCellular Matrix* — ЕСМ), таких как коллаген. Этот процесс обусловлен хроническим воспалением и высвобождением факторов роста, таких как TGF- β , которые стимулируют фибробласты к выработке компонентов ЕСМ. При утолщении базальной мембраны снижается эластичность ДП, способствуя сужению ДП и стойкому ограничению воздушного потока [50–53];

- **гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток.** При ТБА наблюдается увеличение размера (гипертрофия) и количества (гиперплазия) гладких мышц ДП. Хроническое воздействие медиаторов воспаления, таких как АФК и цитокины, вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток ДП и усиливает их сократительную способность. В результате увеличение массы гладкомышечных клеток приводит к гиперреактивности ДП [50–53];
- **гиперплазия бокаловидных клеток и гиперсекреция слизи.** Гиперплазия бокаловидных клеток часто индуцируется цитокинами, такими как IL-13. Это приводит к чрезмерной выработке слизи, которая может обтурировать ДП, усугублять ограничение воздушного потока и способствовать появлению характерных симптомов БА, таких как кашель и хрипы. Слизь также задерживает патогенные микроорганизмы и аллергены, усиливая воспаление [50–53];
- **ангиогенез.** Это процесс образования новых кровеносных сосудов, который происходит в ответ

на хроническое воспаление и гипоксию в тканях ДП. Считается, что увеличение количества сосудов способствует утолщению стенок ДП и усилению доставки воспалительных клеток в ДП, усугубляя воспаление и ремоделирование [50, 51].

Таким образом, патогенез ОС ДП представляет собой комплексный процесс, развивающийся при воздействии триггерных факторов (аэрополлютанты, ингаляции раздражающих веществ) и приводящий к развитию дисбаланса окислительно-восстановительного статуса клеток, развитию ОС, а затем и дисфункции митохондрий основных эффекторных клеток (рис. 1). Клеточная дисфункция сопровождается активацией клеточных сигнальных путей и активной выработкой провоспалительных цитокинов, направляющих воспалительную реакцию по не-T2- или T2-пути. Развитие воспаления способствует формированию гиперреактивности ДП. Хроническое воспаление и гиперреактивность ДП могут утяжелять течение БА и способствовать формированию структурных изменений ДП, описываемых термином «ремоделирование».

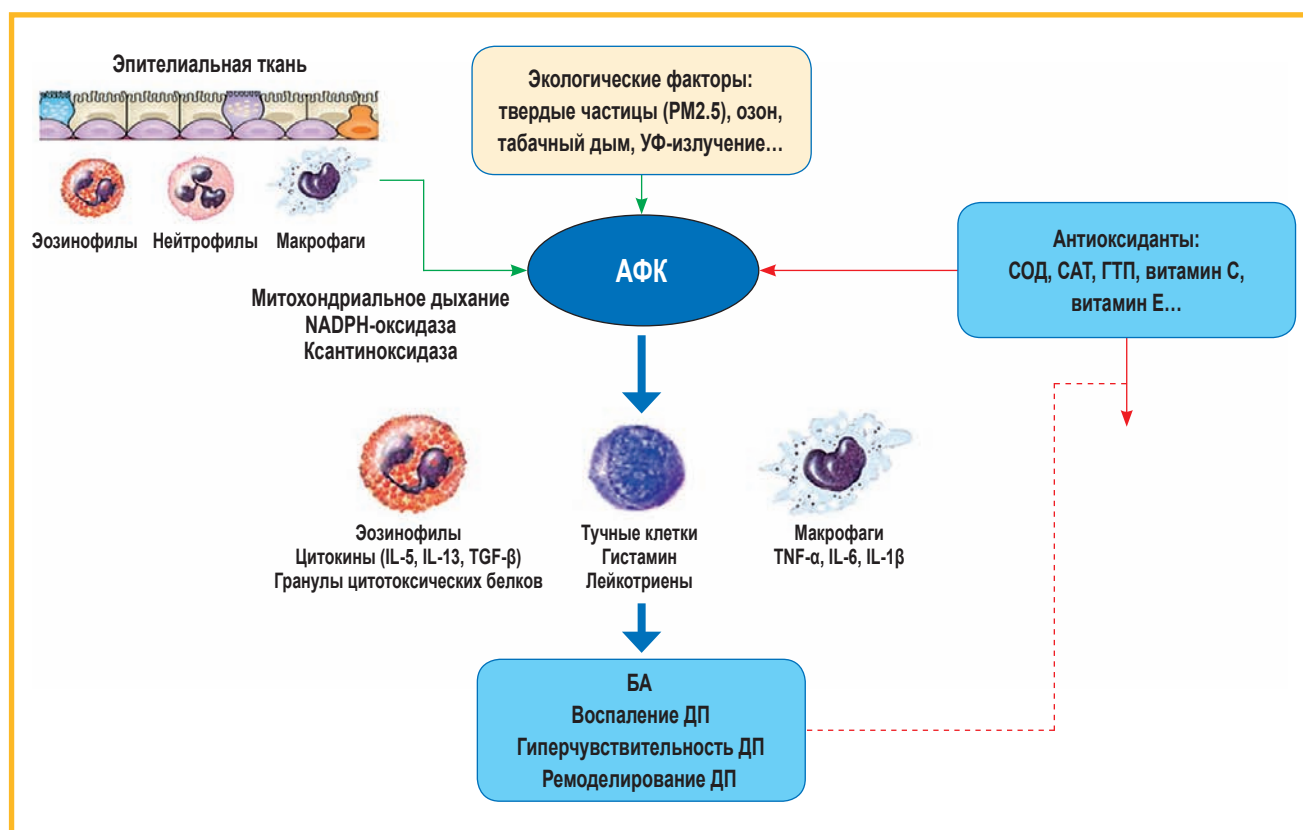


Рис. 1. Механизм развития окислительного стресса при бронхиальной астме

Примечание: АФК — активные формы кислорода; NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; СОД — супероксиддисмутаза; САТ — каталаза; ГТП — глутатионпероксидаза; IL — интерлейкин; TGF-β — трансформирующий фактор роста-β; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; БА — бронхиальная астма; ДП — дыхательные пути; при бронхиальной астме активные формы кислорода образуются из воспалительных клеток (таких как эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы) и факторов окружающей среды. Эти воспалительные клетки генерируют активные формы кислорода через механизм митохондриального дыхания, никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазу и систему ксантиноксидазы. При бронхиальной астме активность антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамины Е, С) снижена. Этот дисбаланс регулирует выброс различных факторов воспаления воспалительными клетками, активируя воспалительную реакцию и способствуя развитию и прогрессированию бронхиальной астмы.

Figure 1. Mechanism of oxidative stress development in asthma

Note: In asthma, reactive oxygen species are generated by inflammatory cells (such as epithelial cells, macrophages, neutrophils, and eosinophils) and environmental factors. These inflammatory cells generate reactive oxygen species through the mechanism of mitochondrial respiration, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, and the xanthine oxidase system. In asthma, the activity of antioxidants (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, vitamins E, C) is reduced. This imbalance regulates the release of various inflammatory factors by inflammatory cells, activating the inflammatory response and contributing to the development and progression of asthma.

Биомаркеры окислительного стресса дыхательных путей

Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). FeNO широко используется в качестве неинвазивного биомаркера воспаления ДП. При БА повышенный уровень FeNO отражает повышенную активность iNOS. Показано, что у пациентов с ТБА часто наблюдается значительно более высокий уровень FeNO по сравнению с лицами с легкой или умеренной формой заболевания, что делает FeNO надежным маркером для оценки воспаления и коррекции терапии [54–56].

8-Изопростан. 8-изопростан является стабильным конечным продуктом ПОЛ и одним из самых надежных маркеров ОС в ДП [6]. Показано, что его уровень повышен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и моче у пациентов с ТБА, что коррелирует с тяжестью обструкции ДП и гиперреактивностью. Этот биомаркер все чаще используется в клинических и исследовательских условиях для оценки интенсивности окислительных процессов у пациентов с БА [57–59].

Малоновый диальдегид. МДА является побочным продуктом ПОЛ и служит прямым маркером ОС [6]. Повышенные уровни МДА постоянно наблюдаются в крови и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ТБА. Более высокие концентрации МДА ассоциируются с более тяжелыми симптомами БА и плохим контролем над заболеванием, что подчеркивает его потенциал в качестве биомаркера как для диагностики, так и для мониторинга прогрессирования заболевания [60, 61].

Пути коррекции окислительного стресса у больных тяжелой бронхиальной астмой

Виды профилактики окислительного стресса представлены на рис. 2.

Здоровое питание получает все большее признание и считается важным компонентом в профилактике ОС при ТБА. Доказано, что диета, богатая антиоксидантами, витаминами и необходимыми микроэлементами, может способствовать снижению частоты и тяжести заболевания [7, 62]. Такие продукты, как красный болгарский перец, цитрусовые, киви, брокколи содержат большое количество витамина С, который играет важную роль в борьбе с окислительным повреждением легких, подавляя образование TNF-α и изменяя пути метаболизма арахидоновой кислоты. Хотя по результатам исследований, посвященных приему добавок с витамином С, показаны противоречивые результаты, а более устойчивая связь со снижением риска развития БА и улучшением функции легких продемонстрирована у таких источников цельного питания, как фрукты и овощи. Отмечена обратная зависимость между потреблением фруктов и овощей и тяжестью БА: их более высокое включение в рацион было связано, по оценке пациентов, с уменьшением числа хрипов, воспаления ДП и симптомов БА [63, 64]. Зеленый чай также является продуктом, богатым мощными антиоксидантами, в частности, эпикатехином, эпигаллокатехином (EGC), EGC-3-галлатом (EGCG) и эпикатехин-3-галлатом. Эти катехины, содержащиеся в зеленом чае, являются основными антиоксидантами, демонстрируя высокую способность

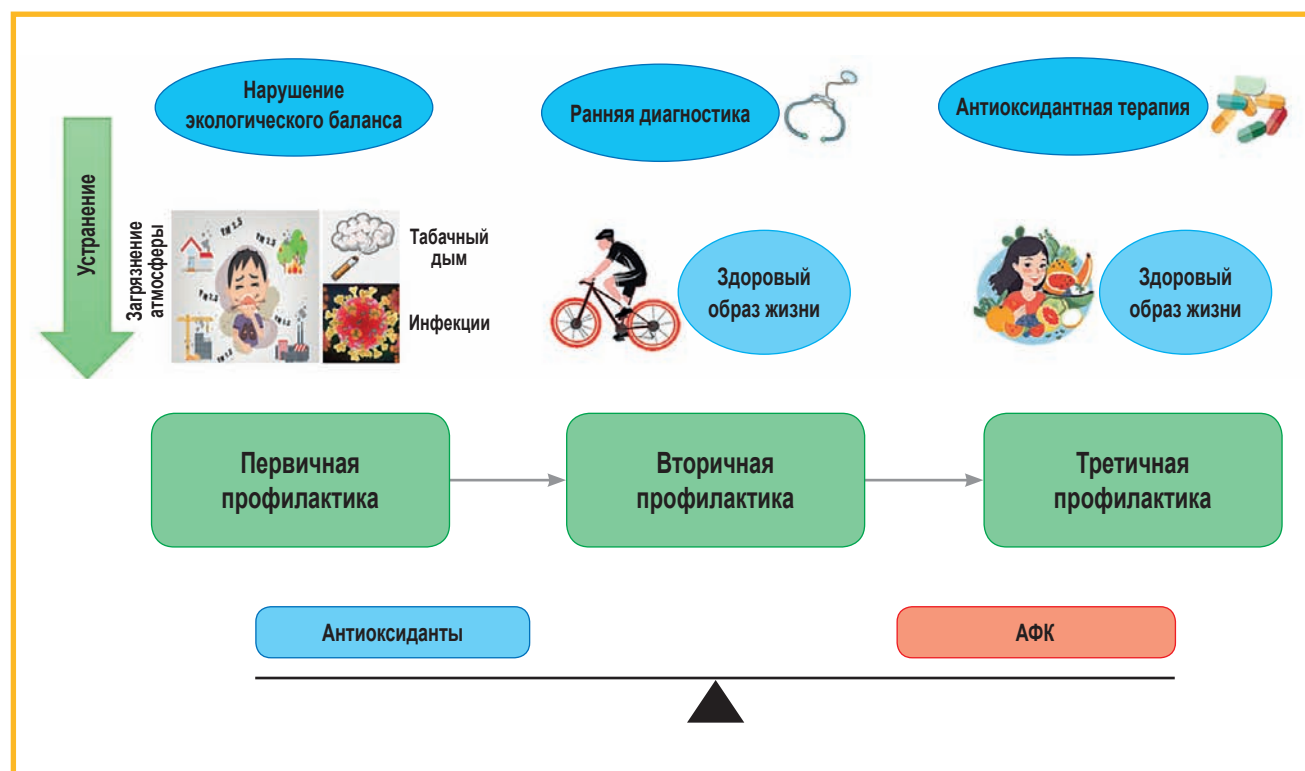


Рис. 2. Виды профилактики окислительного стресса
Примечание: АФК — активные формы кислорода.

Figure 2. Types of oxidative stress prevention

снижать уровень АФК и АФА. Установлено также, что при лечении экстрактом зеленого чая значительно подавлялась выработка цитокинов Th2 и воспаление ДП у лабораторных животных и людей. Этот эффект был связан с ингибированием фосфорилирования МАРК, вызванного ОС, и ингибированием ММР-9 [65].

Физическая активность (ФА) играет важную роль в лечении БА, уменьшая воспаление ДП и повышая качество жизни пациентов. Доказано, что при регулярной ФА уменьшаются симптомы БА и системное воспаление, улучшается функция легких, а также поддерживается нормальный индекс массы тела, поскольку ожирение усугубляет тяжесть БА и снижает эффективность лечения. Благодаря ФА также модулируются иммунные реакции и повышается антиоксидантный статус, о чем свидетельствуют данные исследований, демонстрирующие снижение уровня МДА и повышение уровня антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (GSH-Px) и СОД, при сочетании ФА с фармакологическим лечением [7, 66].

Медицинские газы. Молекулярный водород (H_2) стал перспективным терапевтическим средством для снижения ОС в ДП у пациентов с ТБА. Его уникальные свойства, включая селективную антиоксидантную активность, противовоспалительный эффект и способность модулировать клеточные сигнальные пути, делают его привлекательным методом лечения респираторных заболеваний, характеризующихся окислительным повреждением и хроническим воспалением. H_2 действует как селективный антиоксидант, уничтожая высокореактивные оксиданты, такие как гидроксильные радикалы и пероксинитрит, сохраняя при этом основные физиологические АФК, необходимые для нормального функционирования клеток. Кроме того, H_2 влияет на окислительно-восстановительные сигнальные пути, включая активацию ядерного фактора эритроидного-2-родственного фактора 2 (Nrf2), который усиливает экспрессию эндогенных антиоксидантов, таких как СОД, каталаза и глутатионпероксидаза. Nrf2 также подавляет активность NADPH-оксидазы и снижает выработку свободных радикалов. При водородной терапии у пациентов с ТБА также снижается инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами ДП и ингибируются цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), которые играют важную роль в избыточной секреции слизи и ремоделировании ДП [67].

Термический гелиокс ($t\text{-He/O}_2$), включенный в состав клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Бронхиальная астма», имеет большие перспективы в комплексной терапии именно ТБА. Благодаря низкой плотности $t\text{-He/O}_2$ усиливается доставка кислорода к легочной ткани, улучшается газообмен через альвеолокапиллярную мембрану, обеспечивая более эффективную оксигенацию тканей. При ТБА активация фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , вызывает повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α), что способствует активации NADPH-оксидазы и повышению продукции АФК. HIF-1 α через регуляцию MDM2 способствует убикви-

тинированию p53, повышая выживаемость, пролиферацию, миграцию и воспалительную реакцию клеток гладкой мускулатуры ДП. HIF-1 α подавляет апоптоз, тем самым усугубляя вызванное БА воспаление ДП и вызывая их ремоделирование [68, 69]. Термический гелиокс, напротив, благодаря своей способности уменьшать гипоксемию способствует ингибированию HIF-1 α и снижению проявлений его негативных эффектов. Кроме того, $t\text{-He/O}_2$ также способствует стабилизации функции митохондрий, предотвращая чрезмерное образование АФК, вызванное аномальным окислительным фосфорилированием.

Антиоксидантная терапия. Использование антиоксидантов, в частности N-ацетилцистеина (НАС) и витамина С, привлекло внимание в качестве потенциального дополнения к базисной терапии при лечении ТБА. НАС, предшественник глутатиона, усиливает антиоксидантную защиту организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и снижая ОС. Выявлено, что при назначении НАС может снижаться уровень АФК и улучшается функция легких у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [70–72]. Аналогичным образом витамин С, мощный антиоксидант, предотвращает окислительное повреждение молекул за счет прямого уничтожения свободных радикалов путем передачи им электронов и их опосредованной нейтрализации путем активации других антиоксидантов, таких как альфа-токоферол (витамин Е) и глутатион (GSH) [71, 73], а также ингибирования ферментов, продуцирующих АФК, включая NADPH и ксантиноксидазу [74]. Его прием ассоциируется с уменьшением частоты и тяжести обострений БА [73, 75]. Церулоплазмин является основным внеклеточным антиоксидантом, ингибирующим ПОЛ на 50 % за счет инактивации супероксидного радикала, а также оказывает противовоспалительное действие. В.М.Провоторовым и соавт. продемонстрировано, что у 88,9 % пациентов с БА, получавших в комплексной терапии лечение церулоплазмином в течение 4 нед., отмечался лучший контроль над заболеванием, значительно уменьшились кашель и одышка по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших стандартную базисную терапию [76].

Генно-инженерная иммунобиологическая терапия (ГИБТ). Применение моноклональных антител позволяет блокировать наиболее важные звенья воспаления как при Т2, так и не-Т2 (анти-TSLP) эндотипах ТБА. Возможно предположить, что блокирующие эффекты ГИБТ в отношении важнейших цитокинов (IL-4, IL-5, TSLP) и их рецепторов обуславливают уменьшение выработки АФК эффекторными клетками. В то же время исследования прямой взаимосвязи ГИБТ и выраженности ОС при ТБА единичны и нуждаются в дальнейшем расширении. Эффективность таргетной терапии ТБА на сегодняшний день не вызывает сомнения и позволяет в большинстве наблюдений добиваться существенного улучшения контроля над течением заболевания, снижения количества обострений и госпитализаций, оптимизации функции внешнего дыхания и качества жизни [77–83].

Закключение

ОС является важнейшим фактором в патогенезе ТБА, усугубляющим воспаление ДП и тяжесть заболевания. АФК активируют провоспалительные пути, что приводит к усилению окислительного повреждения и хронического воспаления в ДП. Это приводит к гиперреактивности бронхов и ремоделированию ДП, которые являются характерными признаками ТБА. Исследования показывают, что ОС играет важную роль в обострении ТБА, ассоциируясь с более тяжелыми симптомами и снижением функции легких. Это подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения, направленных на уменьшение ОС или его негативных последствий. Исследование ОС при ТБА открывает широкие перспективы для улучшения стратегии лечения пациентов с ТБА.

Литература

- Rajvanshi N., Kumar P., Goyal J.P. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update. *Indian Pediatr.* 2024; 61 (8): 781–786. DOI: 10.1007/s13312-024-3260-7.
- Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. 2024. Доступно на: <https://mednet.ru/>
- Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf>
- 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.
- Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (9): 4642. DOI: 10.3390/ijms22094642.
- Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
- Vincenzo S.D., Ferrante G., Ferraro M. et al. Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children. *Biology (Basel).* 2023; 12 (1): 133. DOI: 10.3390/biology12010133.
- Zuo L., Koozechian M.S., Chen L.L. Characterization of reactive nitrogen species in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.anai.2013.10.007.
- Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Волкова О. А., Колпаков Ф. А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19 (3): 2421. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2421.
- Liu K., Hua S., Song L. PM2.5 exposure and asthma development: the key role of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 3618806. DOI: 10.1155/2022/3618806.
- Liu Q., Weng J., Li C. et al. Attenuation of PM2.5-induced alveolar epithelial cells and lung injury through regulation of mitochondrial fission and fusion. *Part. Fibre Toxicol.* 2023; 20 (1): 28. DOI: 10.1186/s12989-023-00534-w.
- Hashemzadeh B., Idani E., Goudarzi G. et al. Effects of PM2.5 and NO2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2019; 26 (3): 473–480. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.11.008.
- Marsal A., Sauvain J.J., Thomas A. et al. Effects of personal exposure to the oxidative potential of PM2.5 on oxidative stress biomarkers in pregnant women. *Scie. Total Environ.* 2024; 911: 168475. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168475.
- Liang Y., Chu P.H., Tian L. et al. Targeting mitochondrial permeability transition pore ameliorates PM2.5-induced mitochondrial dysfunction in airway epithelial cells. *Environ. Pollut.* 2022; 295: 118720. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118720.
- Ni R., Su H., Burnett R.T. et al. Long-term exposure to PM2.5 has significant adverse effects on childhood and adult asthma: a global meta-analysis and health impact assessment. *One Earth.* 2024; 7 (11): 1953–1969. DOI: 10.1016/j.oneear.2024.09.022.
- Ho T.H., Van Dang C., Pham T.T.B. et al. Assessment of the association between PM2.5 concentration and hospital admissions for pediatric asthma in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Hygiene Environmental Health Advances.* 2024; 11: 100097. DOI: 10.1016/j.heha.2024.100097.
- Bromberg P.A. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1860 (12): 2771–2781. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.015.
- Wiegman C.H., Li F., Ryffel B. et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01957.
- Sun N., Niu Y., Zhang R. et al. Ozone inhalation induces exacerbation of eosinophilic airway inflammation and Th2-skewed immune response in a rat model of AR. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111261. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111261.
- Arjomandi M., Wong H., Tenney R. et al. Effect of ozone on allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol. Global.* 2022; 1 (4): 273–281. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.05.007.
- Fang X., Huang S., Zhu Y. et al. Short-term exposure to ozone and asthma exacerbation in adults: a longitudinal study in China. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1070231. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1070231.
- Huang W., Wu J., Lin X. Ozone exposure and asthma attack in children. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 830897. DOI: 10.3389/fped.2022.830897.
- Holm S.M., Balmes J.R. Systematic review of ozone effects on human lung function, 2013 through 2020. *Chest.* 2022; 161 (1): 190–201. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2170.
- Seo Y.S., Park J.M., Kim J.H., Lee M.Y. Cigarette smoke-induced reactive oxygen species formation: a concise review. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1732. DOI: 10.3390/antiox12091732.
- Emma R., Caruso M., Campagna D. et al. The impact of tobacco cigarettes, vaping products and tobacco heating products on oxidative stress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (9): 1829. DOI: 10.3390/antiox11091829.
- Lewis B.W., Ford M.L., Rogers L.K., Britt R.D. Oxidative stress promotes corticosteroid insensitivity in asthma and COPD. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (9): 1335. DOI: 10.3390/antiox10091335.
- Chatterjee S., Tao J.Q., Johncola A. et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317 (2): L155–166. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2019.
- Colsol M., Goderniaux N., Onorati S. et al. Biological effect of cigarette smoking in endothelial dysfunction: study of biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation, and lipids. *Eur. J. Environment Public Health.* 2023; 7 (3): em0136. DOI: 10.29333/ejeph/12995.
- Hutchinson A., ElBagoury M. Inflammation and oxidative stress from E-cigarette exposure: implications for COPD and asthma. *J. Pharmaceutical Res. Int.* 2022; 34 (38B): 33–50. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i38B36225.
- Li X., Zhang Y., Zhang R. et al. Association between E-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2022; 62 (6): 953–960. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.015.
- Villalpando-Rodriguez G.E., Gibson S.B. Reactive Oxygen Species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9912436. DOI: 10.1155/2021/9912436.
- Allam V., Paudel K.R., Gupta G. et al. Nutraceuticals and mitochondrial oxidative stress: bridging the gap in the management of bronchial asthma. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29 (42): 62733–62754. DOI: 10.1007/s11356-022-21454-w.
- Guo Q., Jin Y., Chen X. et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9 (1): 53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.
- Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.* 2023; 97 (10): 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.

35. Pelaia C., Vatrella A., Gallelli L. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in asthma and COPD: pathogenic aspects and potential targeted therapies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 1275–1284. DOI: 10.2147/dddt.S300988.
36. Nakagome K., Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules.* 2024; 14 (5): 546. DOI: 10.3390/biom14050546.
37. Pelaia C., Heffler E., Crimi C. et al. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 851940. DOI: 10.3389/fphar.2022.851940.
38. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019; 50 (4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
39. Schleif F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian severe asthma registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
40. Ненашева Н. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет.* 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
41. Koranteng J., Chung K.F., Michaeloudes C., Bhavsar P. The role of mitochondria in eosinophil function: implications for severe asthma pathogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2024; 12: 1360079. DOI: 10.3389/fcell.2024.1360079.
42. Zhang X., Xu Z., Wen X. et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022; 100 (3): 144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
43. Mao R., Jiang Z., Min Z. et al. Peripheral neutrophils and oxidative stress-associated molecules for predicting the severity of asthma: a cross-sectional study based on multidimensional assessment. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1240253. DOI: 10.3389/fmed.2023.1240253.
44. Федоров А., Ермак Н., Геращенко Т. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сибирский онкологический журнал.* 2022; 21 (4): 124–136. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136.
45. Wang P., Geng J., Gao J. et al. Macrophage achieves self-protection against oxidative stress-induced ageing through the Mst-Nrf2 axis. *Nature Communications.* 2019; 10 (1): 755. DOI: 10.1038/s41467-019-08680-6.
46. Canton M., Sánchez-Rodríguez R., Spera I. et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets. *Front. Immunol.* 2021; 12: 734229. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734229.
47. de Groot L.E., Van Der Veen T.A., Martinez F.O. et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (2): L369–384. DOI: 10.1152/ajplung.00456.2018.
48. Fricker M., Qin L., Sánchez-Ovando S. et al. An altered sputum macrophage transcriptome contributes to the neutrophilic asthma endotype. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1204–1215. DOI: 10.1111/all.15087.
49. Olçac M., Güler S.D., Demir S. et al., editors. Paucigranulocytic asthma: Do sputum macrophages matter? *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (6): 530–536. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210060.
50. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
51. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22). DOI: 10.3390/ijms242216042.
52. Raby K.L., Michaeloudes C., Tonkin J. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658.
53. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med.* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
54. Rupani H., Kent B.D. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022; 161 (4): 906–917. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.015.
55. Lipworth B., Kuo C.R., Chan R. 2020 updated asthma guidelines: clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1281–1282. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.006.
56. de Abreu F.C., da Silva Júnior J.L.R., Rabahi M.F. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark. Insights.* 2019; 14: 1177271919826550. DOI: 10.1177/1177271919826550.
57. Elsheikh M.S., Mohamed N.H., Alsharkawy A.A.A. Improvement of asthma control after laser acupuncture and its impact on exhaled 8-isoprostane as an oxidative biomarker in chronic bronchial asthma. *Respir. Med.* 2019; 156: 15–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.022.
58. Duchene B., Caffry S., Kaminsky D.A. et al. Functional significance of 8-isoprostanes in sinonasal disease and asthma. *Respir. Med.* 2021; 185: 106506. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106506.
59. БиоХимМак. Маркеры воспаления и окислительного стресса. 2024. Доступно на: <https://biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f9c72ede8466c1b211a.pdf>
60. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R. et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules.* 2023; 28 (16): 5979. DOI: 10.3390/molecules28165979.
61. He L., Cui X., Li Z. et al. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54 (18): 11405–11413. DOI: 10.1021/acs.est.0c02558.
62. Stoodley I., Williams L., Thompson C. et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (2): e50–61. DOI: 10.1183/20734735.0019-2019.
63. Hosseini B., Berthon B.S., Wark P., Wood L.G. Effects of fruit and vegetable consumption on risk of asthma, wheezing and immune responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9 (4): 341. DOI: 10.3390/nu9040341.
64. Mendes F.C., Paciência I., Cavaleiro Rufo J. et al. Higher diversity of vegetable consumption is associated with less airway inflammation and prevalence of asthma in school-aged children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 925–936. DOI: 10.1111/pai.13446.
65. Kim J.W., Kim J.H., Jeong J.S. et al. Green tea extract suppresses airway inflammation via oxidative stress-driven MAPKs/MMP-9 signaling in asthmatic mice and human airway epithelial cells. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1362404. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362404.
66. Onur E., Kabaroğlu C., Günay Ö. et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2011; 39 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.006.
67. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
68. Gao X., Li Y., Wang H. et al. Inhibition of HIF-1 α decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- α in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (8): e746–750. DOI: 10.1111/aos.13096.
69. Wan M., Yu Q., Xu F. et al. Novel hypoxia-induced HIF-1 α activation in asthma pathogenesis. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 287. DOI: 10.1186/s12931-024-02869-0.
70. Abdel-Fattah M.M., Salama A.A.A., Messiha B.A.S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine in ovalbumin-sensitized rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2022; 11 (1): 2. DOI: 10.1186/s43088-021-00188-7.
71. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 182–202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152.
72. Mokry D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
73. Ghalibaf M.H.E., Kianian F., Beigoli S. et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (2): 653–672. DOI: 10.1007/s10787-023-01169-1.
74. Gegotek A., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (10): 1993. DOI: 10.3390/antiox11101993.
75. Kianian F., Karimian S.M., Kakhkhae M. et al. Protective effects of ascorbic acid and calcitriol combination on airway remodelling in ovalbumin-induced chronic asthma. *Pharmaceutical Biology.* 2020; 58 (1): 107–115. DOI: 10.1080/13880209.2019.1710218.
76. Провоторов В., Будневский А., Филатова Ю. Клинические проявления бронхиальной астмы под влиянием комплексной терапии с применением церулоплазмина. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39.
77. Dupin C., Belhadi D., Guillemainault L. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin. Exp. Allergy.* 2020; 50 (7): 789–798. DOI: 10.1111/cea.13614.

78. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G. et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2000151. DOI: 10.1183/13993003.00151-2020.
79. Menzella F., Ballarin A., Sartor M. et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (11): 3000605221133689. DOI: 10.1177/03000605221133689.
80. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
81. Ramakrishnan S., Russell R.E.K., Mahmood H.R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (1): 59–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00299-6.
82. Menzella F., Bonavia M., Bonini M. et al. Real-world experience with Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a case series. *J. Asthma Allergy.* 2021; 14: 149–161. DOI: 10.2147/jaa.S295676.
83. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E. et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip. Respir. Med.* 2022; 17 (1): 797. DOI: 10.4081/mrm.2022.797.
84. Liang Y., Chu P.H., Tian L. et al. Targeting mitochondrial permeability transition pore ameliorates PM2.5-induced mitochondrial dysfunction in airway epithelial cells. *Environ. Pollut.* 2022; 295: 118720. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118720.
85. Ni R., Su H., Burnett R.T. et al. Long-term exposure to PM2.5 has significant adverse effects on childhood and adult asthma: a global meta-analysis and health impact assessment. *One Earth.* 2024; 7 (11): 1953–1969. DOI: 10.1016/j.oneear.2024.09.022.
86. Ho T.H., Van Dang C., Pham T.T.B. et al. Assessment of the association between PM2.5 concentration and hospital admissions for pediatric asthma in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Hygiene Environmental Health Advances.* 2024; 11: 100097. DOI: 10.1016/j.heha.2024.100097.
87. Bromberg P.A. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1860 (12): 2771–2781. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.015.
88. Wiegman C.H., Li F., Ryffel B. et al. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01957.
89. Sun N., Niu Y., Zhang R. et al. Ozone inhalation induces exacerbation of eosinophilic airway inflammation and Th2-skew immune response in a rat model of AR. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111261. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111261.
90. Arjomandi M., Wong H., Tenney R. et al. Effect of ozone on allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol. Global.* 2022; 1 (4): 273–281. DOI: 10.1016/j.jacig.2022.05.007.
91. Fang X., Huang S., Zhu Y. et al. Short-term exposure to ozone and asthma exacerbation in adults: a longitudinal study in China. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1070231. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1070231.
92. Huang W., Wu J., Lin X. Ozone exposure and asthma attack in children. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 830897. DOI: 10.3389/fped.2022.830897.
93. Holm S.M., Balmes J.R. Systematic review of ozone effects on human lung function, 2013 through 2020. *Chest.* 2022; 161 (1): 190–201. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2170.
94. Seo Y.S., Park J.M., Kim J.H., Lee M.Y. Cigarette smoke-induced reactive oxygen species formation: a concise review. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1732. DOI: 10.3390/antiox12091732.
95. Emma R., Caruso M., Campagna D. et al. The impact of tobacco cigarettes, vaping products and tobacco heating products on oxidative stress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (9): 1829. DOI: 10.3390/antiox11091829.
96. Lewis B.W., Ford M.L., Rogers L.K., Britt R.D. Oxidative stress promotes corticosteroid insensitivity in asthma and COPD. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (9): 1335. DOI: 10.3390/antiox10091335.
97. Chatterjee S., Tao J.Q., Johncola A. et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317 (2): L155–166. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2019.
98. Colsoul M., Goderniaux N., Onorati S. et al. Biological effect of cigarette smoking in endothelial dysfunction: study of biomarkers of endothelial function, oxidative stress, inflammation, and lipids. *Eur. J. Environment Public Health.* 2023; 7 (3): em0136. DOI: 10.29333/ejeph/12995.
99. Hutchinson A., ElBagoury M. Inflammation and oxidative stress from E-cigarette exposure: implications for COPD and asthma. *J. Pharmaceutical Res. Int.* 2022; 34 (38B): 33–50. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i38B36225.
100. Li X., Zhang Y., Zhang R. et al. Association between E-cigarettes and asthma in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* 2022; 62 (6): 953–960. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.01.015.
101. Villalpando-Rodriguez G.E., Gibson S.B. Reactive Oxygen Species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 9912436. DOI: 10.1155/2021/9912436.
102. Allam V., Paudel K.R., Gupta G. et al. Nutraceuticals and mitochondrial oxidative stress: bridging the gap in the management of bronchial asthma. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29 (42): 62733–62754. DOI: 10.1007/s11356-022-21454-w.
103. Guo Q., Jin Y., Chen X. et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024; 9 (1): 53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.

Поступила: 09.02.25
Принята к печати: 28.02.25

References

1. Rajvanshi N., Kumar P., Goyal J.P. Global initiative for asthma guidelines 2024: an update. *Indian Pediatr.* 2024; 61 (8): 781–786. DOI: 10.1007/s13312-024-3260-7.
2. Russian Research Institute of Health. 2024. Available at: <https://mednet.ru/> (in Russian).
3. Russian Respiratory Society. [Guidelines: Bronchial asthma]. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (in Russian).
4. 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).
5. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (9): 4642. DOI: 10.3390/ijms22094642.
6. Michaeloudes C., Abubakar-Waziri H., Lakhdar R. et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol. Aspects Med.* 2022; 85: 101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.
7. Vincenzo S.D., Ferrante G., Ferraro M. et al. Oxidative stress, environmental pollution, and lifestyle as determinants of asthma in children. *Biology (Basel).* 2023; 12 (1): 133. DOI: 10.3390/bio12010133.
8. Zuo L., Koozechian M.S., Chen L.L. Characterization of reactive nitrogen species in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.anai.2013.10.007.
9. Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Volkova O.A., Kolpakov F.A. [Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020; 19 (3): 2421. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2421 (in Russian).
10. Liu K., Hua S., Song L. PM2.5 exposure and asthma development: the key role of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 3618806. DOI: 10.1155/2022/3618806.
11. Liu Q., Weng J., Li C. et al. Attenuation of PM2.5-induced alveolar epithelial cells and lung injury through regulation of mitochondrial fission and fusion. *Part. Fibre Toxicol.* 2023; 20 (1): 28. DOI: 10.1186/s12989-023-00534-w.
12. Hashemzadeh B., Idani E., Goudarzi G. et al. Effects of PM2.5 and NO2 on the 8-isoprostane and lung function indices of FVC and FEV1 in students of Ahvaz city, Iran. *Saudi J. Biol. Sci.* 2019; 26 (3): 473–480. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.11.008.
13. Marsal A., Sauvain J.J., Thomas A. et al. Effects of personal exposure to the oxidative potential of PM2.5 on oxidative stress biomarkers

34. Jomova K., Raptova R., Alomar S.Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.* 2023; 97 (10): 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
35. Pelaia C., Vatrella A., Gallelli L. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in asthma and COPD: pathogenic aspects and potential targeted therapies. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021; 15: 1275–1284. DOI: 10.2147/dddt.S300988.
36. Nakagome K., Nagata M. The possible roles of IL-4/IL-13 in the development of eosinophil-predominant severe asthma. *Biomolecules.* 2024; 14 (5): 546. DOI: 10.3390/biom14050546.
37. Pelaia C., Heffler E., Crimi C. et al. Interleukins 4 and 13 in asthma: key pathophysiologic cytokines and druggable molecular targets. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 851940. DOI: 10.3389/fphar.2022.851940.
38. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity.* 2019; 50 (4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
39. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian severe asthma registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
40. Nenasheva N.M. [Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52 (in Russian).
41. Koranteng J., Chung K.F., Michaeloudes C., Bhavsar P. The role of mitochondria in eosinophil function: implications for severe asthma pathogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2024; 12: 1360079. DOI: 10.3389/fcell.2024.1360079.
42. Zhang X., Xu Z., Wen X. et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022; 100 (3): 144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
43. Mao R., Jiang Z., Min Z. et al. Peripheral neutrophils and oxidative stress-associated molecules for predicting the severity of asthma: a cross-sectional study based on multidimensional assessment. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1240253. DOI: 10.3389/fmed.2023.1240253.
44. Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S. et al. [Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2022; 21 (4): 124–136. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136 (in Russian).
45. Wang P., Geng J., Gao J. et al. Macrophage achieves self-protection against oxidative stress-induced ageing through the Mst-Nrf2 axis. *Nature Communications.* 2019; 10 (1): 755. DOI: 10.1038/s41467-019-08680-6.
46. Canton M., Sánchez-Rodríguez R., Spera I. et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets. *Front. Immunol.* 2021; 12: 734229. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734229.
47. de Groot L.E., Van Der Veen T.A., Martínez F.O. et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (2): L369–384. DOI: 10.1152/ajplung.00456.2018.
48. Fricker M., Qin L., Sánchez-Ovando S. et al. An altered sputum macrophage transcriptome contributes to the neutrophilic asthma endotype. *Allergy.* 2022; 77 (4): 1204–1215. DOI: 10.1111/all.15087.
49. Olgac M., Gulser S.D., Demir S. et al., editors. Paucigranulocytic asthma: Do sputum macrophages matter? *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (6): 530–536. DOI: 10.2500/aap.2021.42.210060.
50. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
51. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (22). DOI: 10.3390/ijms242216042.
52. Raby K.L., Michaeloudes C., Tonkin J. et al. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658.
53. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J. et al. Airway remodeling in asthma. *Front. Med.* 2020; 7: 191. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
54. Rupani H., Kent B.D. Using fractional exhaled nitric oxide measurement in clinical asthma management. *Chest.* 2022; 161 (4): 906–917. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.015.
55. Lipworth B., Kuo C.R., Chan R. 2020 updated asthma guidelines: clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1281–1282. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.006.
56. de Abreu F.C., da Silva Júnior J.L.R., Rabahi M.F. The fraction exhaled nitric oxide as a biomarker of asthma control. *Biomark. Insights.* 2019; 14: 1177271919826550. DOI: 10.1177/1177271919826550.
57. Elsheikh M.S., Mohamed N.H., Alsharkawy A.A.A. Improvement of asthma control after laser acupuncture and its impact on exhaled 8-isoprostane as an oxidative biomarker in chronic bronchial asthma. *Respir. Med.* 2019; 156: 15–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.022.
58. Duchene B., Caffry S., Kaminsky D.A. et al. Functional significance of 8-isoprostanes in sinonasal disease and asthma. *Respir. Med.* 2021; 185: 106506. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106506.
59. BioChemMack. [Markers of inflammation and oxidative stress]. 2024. Available at: <https://biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f-9c72ede8466c1b211a.pdf> (in Russian).
60. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R. et al. Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules.* 2023; 28 (16): 5979. DOI: 10.3390/molecules28165979.
61. He L., Cui X., Li Z. et al. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54 (18): 11405–11413. DOI: 10.1021/acs.est.0c02558.
62. Stoodley I., Williams L., Thompson C. et al. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe (Sheff.).* 2019; 15 (2): e50–61. DOI: 10.1183/20734735.0019-2019.
63. Hosseini B., Berthon B.S., Wark P., Wood L.G. Effects of fruit and vegetable consumption on risk of asthma, wheezing and immune responses: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017; 9 (4): 341. DOI: 10.3390/nu9040341.
64. Mendes F.C., Paciência I., Cavaleiro Rufo J. et al. Higher diversity of vegetable consumption is associated with less airway inflammation and prevalence of asthma in school-aged children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 925–936. DOI: 10.1111/pai.13446.
65. Kim J.W., Kim J.H., Jeong J.S. et al. Green tea extract suppresses airway inflammation via oxidative stress-driven MAPKs/MMP-9 signaling in asthmatic mice and human airway epithelial cells. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1362404. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362404.
66. Onur E., Kabaroğlu C., Günay Ö. et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol. Immunopathol.* 2011; 39 (2): 90–95. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.006.
67. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
68. Gao X., Li Y., Wang H. et al. Inhibition of HIF-1 α decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- α in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (8): e746–750. DOI: 10.1111/aos.13096.
69. Wan M., Yu Q., Xu F. et al. Novel hypoxia-induced HIF-1 α activation in asthma pathogenesis. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 287. DOI: 10.1186/s12931-024-02869-0.
70. Abdel-Fattah M.M., Salama A.A.A., Messiha B.A.S. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine in ovalbumin-sensitized rats. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2022; 11 (1): 2. DOI: 10.1186/s43088-021-00188-7.
71. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 182–202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152.
72. Mokra D., Mokry J., Barosova R., Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (9): 1713. DOI: 10.3390/antiox12091713.
73. Ghalibaf M.H.E., Kianian F., Beigoli S. et al. The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases: an experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology.* 2023; 31 (2): 653–672. DOI: 10.1007/s10787-023-01169-1.
74. Gegotek A., Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory activity of ascorbic acid. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (10): 1993. DOI: 10.3390/antiox11101993.
75. Kianian F., Karimian S.M., Kadhodae M. et al. Protective effects of ascorbic acid and calcitriol combination on airway remodelling in ovalbumin-induced chronic asthma. *Pharmaceutical Biology.* 2020; 58 (1): 107–115. DOI: 10.1080/13880209.2019.1710218.
76. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Filatova Yu.I. [Clinical manifestations of asthma during combination therapy using ceruloplasmin]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (3): 36–39. DOI: 10.17116/terarkh201688336-39 (in Russian).

77. Dupin C., Belhadi D., Guilleminault L. et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin. Exp. Allergy*. 2020; 50 (7): 789–798. DOI: 10.1111/cea.13614.
78. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G. et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (4): 2000151. DOI: 10.1183/13993003.00151-2020.
79. Menzella F., Ballarin A., Sartor M. et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50 (11): 3000605221133689. DOI: 10.1177/03000605221133689.
80. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
81. Ramakrishnan S., Russell R.E.K., Mahmood H.R. et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (1): 59–68. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00299-6.
82. Menzella F., Bonavia M., Bonini M. et al. Real-world experience with Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a case series. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 149–161. DOI: 10.2147/jaa.S295676.
83. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E. et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip. Respir. Med.* 2022; 17 (1): 797. DOI: 10.4081/mrm.2022.797.

Received: February 09, 2025

Accepted for publication: February 28, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Ван Чыонг — аспирант 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.: (996) 103-68-75; e-mail: dr.nguyentruong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7529-6690>)

Van Truong Nguyen, Postgraduate Student, 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; tel.: (996) 103-68-75; e-mail: dr.nguyentruong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7529-6690>)

Солдатов Дмитрий Германович — 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; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor of the 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; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Участие авторов

Нгуен В.Ч. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Солдатов Д.Г. — написание и редактирование текста

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Nguyen V.T. — idea of the article, collection and processing of the material, writing the text

Soldatov D.G. — writing and editing the text

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

Киста Хаттори: обзор литературы и презентация случая

Р.Б.Бердников^{1,2} ✉, К.Ю.Андрющенко^{1,3}, Н.С.Заваров³, Е.М.Петрунина¹, А.В.Баженов¹, А.С.Ромахин¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»: 620030, Россия, Екатеринбург, ул. Дублер Сибирского тракта, 56

Резюме

Киста Хаттори (КХ) — редкая патология, которая встречается исключительно среди лиц женского пола. В настоящее время в мире описано около 45–50 случаев. Все случаи описаны в иностранной литературе, в отечественной литературе сообщений о данной патологии не обнаружены. Этиология заболевания неизвестна, однако высказываются предложения о нарушении развития Мюллерова протока (эмбриональной структуры, являющейся зачатком половой системы у женщин). Рентгенологическая картина данной патологии очень неспецифична, в дифференциально-диагностический ряд входят опухоли легкого и плевры, кисты средостения — целомические и бронхогенные. Верифицируется данная патология при гистологическом исследовании операционного материала с привлечением дополнительных иммуногистохимических (ИГХ) методов. **Целью** работы явилось информирование врачей-специалистов (пульмонологов, терапевтов, торакальных хирургов, онкологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов) о существовании кисты заднего средостения, происходящей из зачатков Мюллерова протока, особенностях диагностики, клинического течения и вариантах лечения данной патологии. **Заключение.** КХ в клинической деятельности врача-специалиста — явление очень редкое. Однако необходимо знать о существовании данной патологии и включать ее в дифференциально-диагностический ряд в случаях выявления округлых теней в средостении при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Развитие болезни связано с нарушением внутриутробного развития Мюллерова протока. Для морфологического подтверждения диагноза необходимо, помимо световой микроскопии, выполнять ИГХ-исследование. Характерной чертой КХ является положительная окраска эпителиальных клеток, выстилающих кисту, на рецепторы к эстрогену и прогестерону. Хирургическая экцизия рекомендуется для установления диагноза, облегчения симптомов заболевания и удаления эмбриональных тканей Мюллерова протока как источника потенциальной злокачественной трансформации. Прогноз заболевания благоприятный.

Ключевые слова: киста Хаттори, резекция образований средостения, киста Мюллерова протока, киста заднего средостения, рецепторы к эстрогену.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело непосредственной финансовой помощи.

© Бердников Р.Б. и соавт., 2025

Для цитирования: Бердников Р.Б., Андрющенко К.Ю., Заваров Н.С., Петрунина Е.М., Баженов А.В., Ромахин А.С. Киста Хаттори: обзор литературы и презентация случая. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-553-560

Cyst of Hattori: literature review and case presentation

Roman B. Berdnikov^{1,2} ✉, Kirill A. Andryuschenko^{1,3}, Nikolay S. Zavarov³, Ekaterina M. Petrunina^{1,3}, Alexander V. Bazhenov¹, Alexey S. Romakhin¹

¹ Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

³ State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region “Regional clinical medical center of phthisiopulmonology and infectious diseases”: ul. Dublyor Sibirskogo trakta 56, Ekaterinburg, 620030, Russia

Abstract

The cyst of Hattori is a rare pathology occurring only in women. Only about 45 – 50 cases have been described in literature up until now. All cases were reported in foreign sources, there were no reports in Russian-speaking media. The etiology of disease is still unknown, however the disorder of Mullerian duct development (embryonal anlage of female reproductive system) was suggested as the cause. X-ray imaging of the cyst of Hattori is very nonspecific. The cyst should be differentiated with pleural tumors, lung tumors, bronchogenic and celomic mediastinal cysts. The diagnosis is verified by histology augmented with immunohistochemistry assays of the surgical sample. **The aim** of the review was to inform the pulmonologists, general practitioners, infectious disease specialists, thoracic surgeons, oncologists and gynecologists about the cyst of posterior mediastinum that develops from the remnants of Mullerian duct, about its diagnosis, clinical course, and treatment. Also we present one clinical case of patient with Hattori's cyst. **Conclusion.** The cyst of Hattori is very rare in clinical practice. However, physicians should know about it and include it into

differential diagnosis when rounded shadows are identified in mediastinum by chest X-ray. The development of the disease is related to the embryonal disorders of Mullerian duct formation. Not only the light microscopy, but also immunohistochemical assays are necessary for the morphological confirmation of the diagnosis. The specific feature of cyst of Hattori is positive staining for the estrogen and progesterone receptors of the cells lining the cyst. Surgical excision is recommended for diagnosis, to improve the symptoms, and to exclude potential origin of the malignant transformation in the embryonal tissues of Mullerian duct. A forecast for the cyst of Hattori is favorable.

Key words: cyst of Hattori, resections of mediastinal tumors, Mullerian duct cyst, cyst of posterior mediastinum, estrogen receptors.

Conflict of interests. Authors declare they have no conflict of interests.

Funding. The study did not have direct financial assistance.

© Berdnikov R.B. et al., 2025

For citation: Berdnikov R.B., Andryuschenko K.A., Zavarov N.S., Petrunina E.M., Bazhenov A.V., Romakhin A.S. Cyst of Hattori: literature review and case presentation. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 553–560 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-553-560

История вопроса

Киста заднего средостения, выстланная реснитчатым эпителием, происходящая из Мюллера протока, впервые описана *Hideo Hattori* в 2005 г. [1]. Позднее данный вид образований получил название киста Хаттори (КХ). При световой микроскопии — это киста с выстилкой из кубического и псевдомногослойного столбчатого эпителия без клеточной атипии. В составе выстилки имелись реснитчатые клетки, апокриноподобные секреторные клетки и вставочные клетки. Бокаловидные клетки не обнаруживались. За выстилающим эпителием следовали слой гладкомышечных клеток, практически полностью кольцевидно охватывающий образование, и последующий слой рыхлой соединительной ткани с капиллярными сосудами. Фрагменты гиалинового хряща и железистые структуры в составе стенки отсутствовали. Ядра эпителиальных клеток окрашивались положительно на рецепторы к прогестерону и рецепторы к эстрогенам. Также некоторые гладкомышечные пучки имели положительную окраску на аналогичные рецепторы к половым гормонам. Именно положительная окраска к названным рецепторам натолкнула на мысль об особенном происхождении кисты [1]. Для контроля исследован препарат с бронхогенной кистой от пациентки такого же возраста: реакция на рецепторы к эстрогену и прогестерону во всех клетках была отрицательной [1]. Указывается, что реснитчатые кисты, происходящие из Мюллера протока, более характерны для локализаций в области мочеполовой системы, но в редких сообщениях [2, 3] указывается на возможность их существования в других локализациях. Известны только 2 группы таких кист: кожные кисты, выстланные реснитчатым эпителием, и ретроперитонеальные Мюллеровы кисты. И те, и другие имеют схожие гистологическое строение и набор рецепторов, определяемых иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

Актуальность

В настоящее время в мире насчитывается около 45–50 опубликованных случаев выявления КХ [4].

Большая часть публикаций о данной патологии происходит из стран азиатско-тихоокеанского региона (Япония [1, 5–10], Австралия [11], Южная Корея [12, 13], Тайвань [14]). Немного отстают по количеству

публикаций США [4, 15–18] и страны Западной Европы — Англия [19], Ирландия [20], Франция [21, 22], Швейцария [23]. Публикации представлены на английском языке. Публикаций с описанием КХ из России, а также стран СНГ среди изученной литературы не обнаружено.

Подавляющее большинство публикаций касаются описаний 1 клинического случая [1, 4–7, 9–11, 13–15, 18–20, 22–25]. Редко встречается опыт 2 случаев [16] и серия случаев [8, 21]. Наибольшее число наблюдений имеют коллеги из Франции *V. Thomas-de-Montpréville* [21], но относительно 2 случаев из его серии имеются серьезные сомнения, поскольку несмотря на типичное гистологическое строение КХ, при ИГХ-окрашивании клетки эпителия не проявляли экспрессии рецепторов ни эстрогена, ни прогестерона, хотя, по мнению авторов, отрицательная реакция могла быть связана с техническими проблемами при использовании фиксирующего раствора.

Целью работы являлось информирование врачей-специалистов — пульмонологов, терапевтов, торакальных хирургов, онкологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов о существовании кисты заднего средостения, происходящей из зачатков Мюллера протока, особенностях диагностики, клинического течения и вариантах лечения данной патологии.

Этиология и патогенез

Теорией, наилучшим образом объясняющей наличие совершенно нетипичного гистогенеза образований в заднем средостении, является публикация *K.S. Ludwig* для описания патогенеза синдрома *Mayer–Rockitansky–Küstler–Hauser* [26]. При помощи этой же теории можно объяснить различные дистопии эндосальпингеального (трубного) эпителия. Синдром *Mayer–Rockitansky–Küstler–Hauser* заключается в мальформации женских половых органов, происходящих в результате прерывания развития Мюллеровых протоков. При тщательном эмбриологическом исследовании *K.S. Ludwig* показано, что на 16-й стадии развития эмбриона (*Carnegie*) утолщение целомиического эпителия развивается на краниальном конце мезонефральной складки на уровне III–V грудных позвонков и формирует зачаток зоны воронки (фаллопиевой трубы). На 17-й стадии развития эмбриона эта структура становится зачатком Мюллера протока, у которого есть своя собственная базальная

мембрана, отделяющая ее от Вольфова протока. Этот первый зачаток Мюллерова протока происходит как независимая структура в области воронки фаллопиевой трубы. А независимый краниальный участок Мюллерова протока растет каудально, параллельно с Вольфовым протоком и располагается латерально от него. *K.S.Ludwig* сделано заключение, что синдром *Mayer–Rockitansky–Küstler–Hauser* происходит вследствие несращения Мюллерова и Вольфова протоков. Это объясняет, почему формирование фаллопиевой трубы и, возможно, небольшой части рога матки происходит в точке прикрепления паховой связки мезонефроса или, соответственно, из каудального полюса мезонефроса, которые могут формироваться из начального сегмента Мюллерова протока, развивающегося независимо от означенных структур [26]. *K.S.Ludwig* на зародышах с синдромом *Mayer–Rockitansky–Küstler–Hauser* показан не только вероятный патогенез возникновения кистозной структуры, покрытой эпителием фаллопиевых труб, но и возможное объяснение ее наличия в грудной клетке, в превертебральной области на уровне Th6 [15]. Стоит также отметить, что Мюллеровы кисты, располагающиеся в заднем средостении и те, которые располагаются ретроперитонеально, скорее всего, будут иметь различную этиологию. Ретроперитонеальные Мюллеровы кисты чаще имеют эндоцервикальную дифференцировку, которая обычно не встречается в средостенных Мюллеровых кистах [27].

Клинические проявления

Клиническая картина может варьироваться от полного отсутствия симптомов [1, 6–9, 13, 14, 16, 18, 21, 23, 24, 28] до скудной клинической симптоматики, выражающейся в кашле [5, 8, 17, 21, 29], кашле и одышке [19], болях в грудной клетке [11, 20, 21, 30], дисфагии [21], онемении верхней конечности [11].

Болеют исключительно женщины молодого и среднего возраста, чаще в перименопаузальном периоде [21]. Самой молодой из описанных в литературе пациенток было 18 лет [1], самой взрослой – 60 лет [4]. Пациентки могут страдать избыточной массой тела (индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$) [9, 11, 21]. Гинекологические и дисгормональные нарушения также могут быть вовлечены в механизмы развития опухолей. Уровень эстрогенов у женщин, страдающих избыточной массой тела, высок из-за ароматаза жировой ткани [9]. *A.P.Businger et al.* [23] сообщает о пациентке с КХ, получавшей заместительную гормональную терапию эстрогеном и гестагеном. *T.C.Liao et al.* [30] сообщает об опухолях с высоким уровнем эстрогена. Описаны случаи гиперпролактинемии [25] у пациентки с выявленной КХ в послеродовом периоде [20]. Также примерами нарушения гормонального фона у пациенток с КХ являются случаи перенесенного рака молочной железы [25], миомы матки [25], наследственные формы рака молочной железы [18], аденомиоза [25], карциномы эндометрия [25]. Высоковероятен факт, что в процесс роста КХ вовлечены женские гормоны.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Рентгенологическая, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная компьютерно-томографическая картина: диагностика и дифференциальная диагностика

Основным методом диагностики является рентгенологический (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК)), позволяющий выявить четко очерченное мягкотканое образование в паравертебральной области, слева [5, 11, 13, 15, 16, 19–21, 25], справа [4, 6–8, 16, 21] на уровне дуги аорты [23]. Также известен уникальный случай двусторонних узловых кистозных образований в обеих плевральных полостях, идентифицированных после удаления как КХ [13].

Размеры образований также могут сильно различаться – от 12 [8] до 80 мм [13], в среднем – 30–35 мм [1, 4–8, 10, 11, 13–16, 18–22, 24, 25].

КХ следует дифференцировать с бронхогенной кистой [12, 14], нейрофибромой с кистозными изменениями [7, 9, 11, 14, 17, 24], липомой [10], шванномой [20], пищеводной дубликатурной кистой [4, 9, 11, 16].

Признаками, характерными для КХ, являлись локализация в среднем и заднем средостении (в отличие от бронхиальных кист, для которых нередкой локализацией является переднее средостение). Плотный контакт с телом грудного позвонка наблюдался во всех случаях КХ [10], но только в 50 % случаев бронхиальных кист [10]. Среди случаев образований, находившихся в плотном контакте с позвонком, КХ в 100 % случаев определялись справа, а среди бронхиальных кист, прилежащих к позвоночнику, правосторонняя локализация была характерна в 67 % случаев [10]. По уровню локализации поражения КХ находились на уровне Th6 (75 %) и Th7–8 (25 %); бронхиальные кисты на уровне Th3 встречались в 17 %, на уровне Th5–7 – в 33 %, на уровне Th6 – в 33 %, на уровне Th7–8 – в 17 % случаев [10]. Кальцификация внутри образований определялась в 0 % случаев при КХ и 8 % случаев бронхиальных кист. Скопления воздуха внутри образования не было характерно ни для одного из типов кист. Формирование уровня жидкости в T2-режиме наблюдалось в 0 % случаев при КХ и в 25 % случаев бронхогенных кист. Статистически значимыми различиями КХ и бронхиальных кист также являются диаметр образования (меньшая величина была характерна для КХ) [10], КТ-плотность (меньшая плотность характерна для КХ) [10], интенсивность сигнала в режиме T1 также была меньше при КХ, что соответствовало их жидкостному содержанию [10].

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, повышенной фиксации радиофармпрепарата образованием не выявлено [15, 19].

Гистологическая картина

При световой микроскопии стенка КХ, эпителиальная выстилка, а также распределение и конфигурация реснитчатых клеток несильно отличаются от таковой

в бронхогенных кистах. Более того, апокриноподобные секреторирующие клетки КХ могут напоминать клетки Клара бронхиальной выстилки. Отсутствие бокаловидных клеток, желез подслизистого слоя и фрагментов гиалинового хряща являются полезными отличительными чертами [1].

Стенка кист тонкая, представлена фиброзно-мышечной тканью [19]. Эпителиальная выстилка просвета кист иногда образует нежные складки, напоминающие складки фаллопиевой трубы. Этот эпителий состоит из цилиндрических, реснитчатых и нереснитчатых клеток. В некоторых участках клетки бывают

также кубовидными и менее дифференцированными. Апикальная поверхность эпителиальных клеток окрашивается положительно альциановым синим. Слизеобразующие бокаловидные клетки и клетки, характерные для желудочно-кишечного тракта, отсутствуют [21]. Киста, как правило, заполнена прозрачной серозной жидкостью [7, 17, 22].

Иммуногистохимическое исследование

Наборы антител, применяемых для выполнения ИГХ-исследований разнятся весьма сильно (см. таблицу).

Таблица
Наборы антител, применяемых для иммуногистохимической диагностики кисты Хаттори
Table
Antibody kits used for immunohistochemical diagnostics of cyst of Hattori

Автор	Год	Ссылка	Иммуногистохимическая окраска
H.Hattori	2005	[1]	AE1/AE3 ⁺ , CAM 5.2 ⁺ , CK7 ⁺ , CK19 ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺ , CK20 ⁻ , CEA ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻ , CD10 ⁻
H.Hattori	2005	[5]	ER ⁺ , PR ⁺
V.Thomas-de-Montpreville	2007	[21]	EMA ⁺ , CK7 ⁺ , CK5/6 ⁻ , ER ⁺ , PR ⁺ (n = 7), ER ⁻ , PR ⁺ (n = 1), ER/PR ⁻ (n = 1), <i>calretinin</i> ⁻
A.P.Businger	2008	[23]	CK7 ⁺ , bcl-2 ⁺ , <i>human epithelial antigen</i> ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺ , CK20 ⁻ , TTF1 ⁻ , CDX2 ⁻
R.E.Batt	2010	[15]	AE1/AE3 ⁺ , CK7 ⁺ , EMA ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺ , CK20 ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻
S.Kobayashi	2012	[6]	ER ⁺ , PR ⁺ , <i>calretinin</i> ⁻
M.Simmons	2013	[16]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺ , WT1 ⁺
S.J.Lee	2014	[12]	ER ⁺ , PR ⁺ , WT1 ⁺ , PAX-8 ⁺ , CK7 ⁺ , TTF1 ⁻ , CK5/6 ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻
Y.Takahashi	2014	[7]	ER ⁺ , PR ⁺
S.H.Chon	2015	[13]	ER ⁺ , PR ⁺
M.D.Skancke	2015	[17]	CA125 ⁺ , WT-1 ⁺ , PAX8 ⁺ , ER ⁺
G.Karpathiou	2017	[22]	CK7 ⁺ , WT1 ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺ , CK20 ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻ , D2 ⁻ -40 ⁻ , CD31 ⁻
R.Weedle	2017	[20]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺ , WT1 ⁺
S.J.Lee	2018	[24]	ER ⁺ , PR ⁺ , WT1 ⁺
C.Chao	2018	[18]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺
H.Miura	2018	[8]	ER ⁺ , PR ⁺ , TTF1 ⁻
A.Sekimura	2018	[9]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺
M.Yasukawa	2018	[25]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺ , CK7 ⁺ , TTF1 ⁻ , CK20 ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻ , D2-40 ⁻ , αSMA ⁺ , CD10 ⁻
P.C.Tsai	2018	[14]	CK7 ⁺ , EMA ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺ , WT1 ⁺ , CK5/6 ⁻ , CK20 ⁻ , <i>calretinin</i> ⁻ , CD10 ⁻ , CEA ⁻
P.E.Idaewor	2018	[19]	ER ⁺ , PR ⁺ , BerEp4 ⁺ , EMA ⁺ , CK5 ⁺ , CA125 ⁺ , <i>calretinin</i> ⁻
M.Kawaguchi	2019	[10]	ER ⁺ , PR ⁺ , TTF1 ⁻
B.D.Stewart	2020	[31]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX-8 ⁺ , WT1 ⁺
C.Sullivan	2022	[4]	ER ⁺ , PR ⁺ , PAX8 ⁺ , D2-40 ⁻ , WT-1 ⁻ , CD31 ⁻ , CDX-2 ⁻ , TTF1 ⁻

Примечание: AE1/AE3 (цитокератин AE1/AE3) – смесь антител, связывающихся с цитокератинами 1–8, 10, 14–16 и 19 (но не с CK17 и –18); CAM 5.2 (цитокератин CAM 5.2) – моноклональные антитела, реагирующие с цитокератинами-7 и -8; CK7 – цитокератин-7; CK19 (цитокератин-19) – моноклональное антитело; реагирует с простым и комплексным эпителием, в т. ч. железистым и протоковым; CK20 (цитокератин-20) – моноклональное антитело, реагирует главным образом с желудочным, кишечным эпителием, уротелием и клетками Меркеля; CK5/6 – моноклональные антитела к цитокератину-5/6; CEA – раково-эмбриональный антиген; ER – рецепторы к эстрогену; PR – рецепторы к прогестерону; Calretinin – кальретинин; CD10 – неврилизин, кластер дифференцировки-10, нейтральная эндопептидаза (NEP), мембранная металлоэндопептидаза (MME); CD31 (*Platelet endothelial cell adhesion molecule* – PECAM-1) – кластер дифференцировки-31, тромбоцитарная молекула эндотелиальноклеточной адгезии; EMA, CD227, MUC1, эписиалин – эпителиальный мембранный антиген; Bcl-2 – В-клеточная лимфома-2, семейство регуляторных белков, блокирующих апоптоз (программированную клеточную гибель); TTF1 – фактор транскрипции щитовидной железы-1; CDX2 – гомеобоксный белок-2; PAX8 – ген парного ящика-8, один из важных регуляторов морфогенеза урогенитальной системы; WT1 (WT33) – белок опухоли Вильямса-1; CA125 – раковый антиген-125; D2-40 – подопланин D2-40, маркер лимфатических эндотелиальных клеток, также экспрессируется в мезотелиальных клетках слюнной железы или молочной железы; αSMA – α-гладкомышечный актин, маркер перicytes и миофибробластических клеток; BerEp4 – антитело к молекуле эпителиальноклеточной адгезии (EpCAM).

Note: E1/AE3 (cytokeratin AE1/AE3) – a mixture of antibodies that bind to cytokeratins 1–8, 10, 14–16, and 19 (but not to CK17 and -18); CAM 5.2 (cytokeratin CAM 5.2) – monoclonal antibodies that react with cytokeratins-7 and -8; CK7 – cytokeratin-7; CK19 (cytokeratin-19) – monoclonal antibody; reacts with simple and complex epithelium, including glandular and ductal epithelium; CK20 (cytokeratin-20) – monoclonal antibody, reacts mainly with gastric, intestinal epithelium, urothelium, and Merkel cells; CK5/6 – monoclonal antibodies to cytokeratin-5/6; CEA – carcinoembryonic antigen; ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors; Calretinin – calretinin; CD10 – nephrilysin, cluster of differentiation-10, neutral endopeptidase (NEP), membrane metalloendopeptidase (MME); CD31 (*Platelet endothelial cell adhesion molecule* – PECAM-1) – cluster of differentiation-31, platelet endothelial cell adhesion molecule; EMA, CD227, MUC1, episialin – epithelial membrane antigen; Bcl-2 – B-cell lymphoma-2, a family of regulatory proteins that block apoptosis (programmed cell death); TTF1 – thyroid transcription factor-1; CDX2 – homeobox protein-2; PAX8 – paired box gene-8, one of the important regulators of urogenital system morphogenesis; WT1 (WT33) – Wilms tumor protein-1; CA125 – cancer antigen-125; D2-40 – podoplanin D2-40, a marker of lymphatic endothelial cells, also expressed in myoepithelial cells of the salivary gland and mammary gland; αSMA – α-smooth muscle actin, a marker of pericytes and myofibroblastic cells; BerEp4 – antibody to the epithelial cell adhesion molecule (EpCAM).

Лечение

Хирургическая эксцизия рекомендуется для выполнения формального анализа и установления диагноза, облегчения симптомов, удаления возможно злокачественной трансформации Мюллеровой ткани [13, 32]. Хирургические доступы, применяемые для этого, включают в себя открытую торакотомию [33, 34], видеоассистированный доступ [5–9, 11, 13, 14, 17, 20, 22–25, 28, 29], а также робот-ассистированный доступ [4, 16, 18].

Отдаленный прогноз

Отдаленный прогноз КХ благоприятен [35]. Однако сбрасывать со счетов риск злокачественной трансформации не следует. Существуют некоторые свидетельства о том, что наличие эмбриональной ткани вдали от ее типичного местонахождения может давать начало злокачественной трансформации, например, крипторхизм среди мужской популяции значительно увеличивает риск рака семенников, так же, как пациенты с медиастинальными зобами более склонны к раку щитовидной железы.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 47 лет (рост — 180 см, масса тела — 86 кг) 23.01.23 поступила для лечения в торакальное легочное хирургическое отделение Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Анамнез заболевания: флюорографию проходила ежегодно, при очередном обследовании в 2017 г. впервые выявлены изменения, установлен диагноз киста средостения. В динамике с 2017 по 2023 гг. отмечено увеличение образования в размерах, что явилось показанием для проведения хирургического лечения.

По данным серии нативных КТ ОГК от 23.01.23 (рис. 1) в сравнении с исследованием от 01.08.22 — без существенной динамики: справа — паравerteбральное образование размерами 51,3 × 27 × 40,5 мм, с четкими контурами, плотностью до +18 Н.

С учетом локализации данное образование было расценено как невринома.

Анамнез жизни: оперирована в 2005 г. по поводу фибромиомы матки, кесарево сечение в 2008 г., лечебно-диагностическое выскабливание по поводу аномального маточного кровотечения в 2019 г. Аллергологический анамнез спокойный, травм и гемотрансфузий в анамнезе нет. Лабораторные исследования на вирус иммунодефицита человека и вирусные гепатиты — отрицательные, контакт с больными туберкулезом отрицает. Не курит, алкоголь не употребляет.

Акушерско-гинекологический анамнез: беременностей — 3, родов — 2 (1 срочные роды, 1 — кесарево сечение), выкидыш — 1.

Сопутствующие заболевания: варикозное расширение вен нижних конечностей, полипы прямой кишки, гипертоническая болезнь, узловой эутиреоидный зоб, хронический левосторонний аднексит.

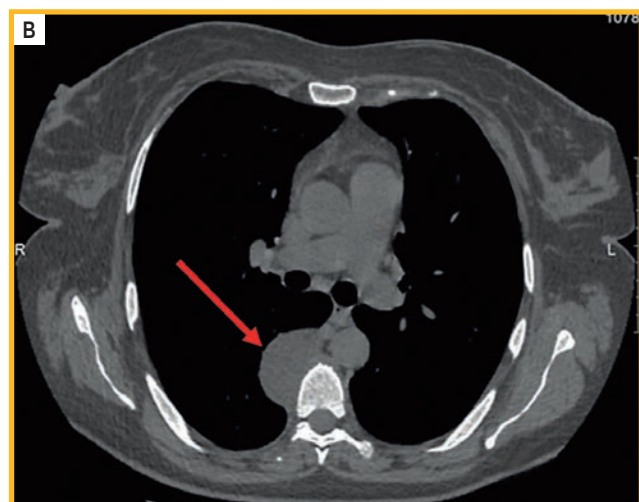
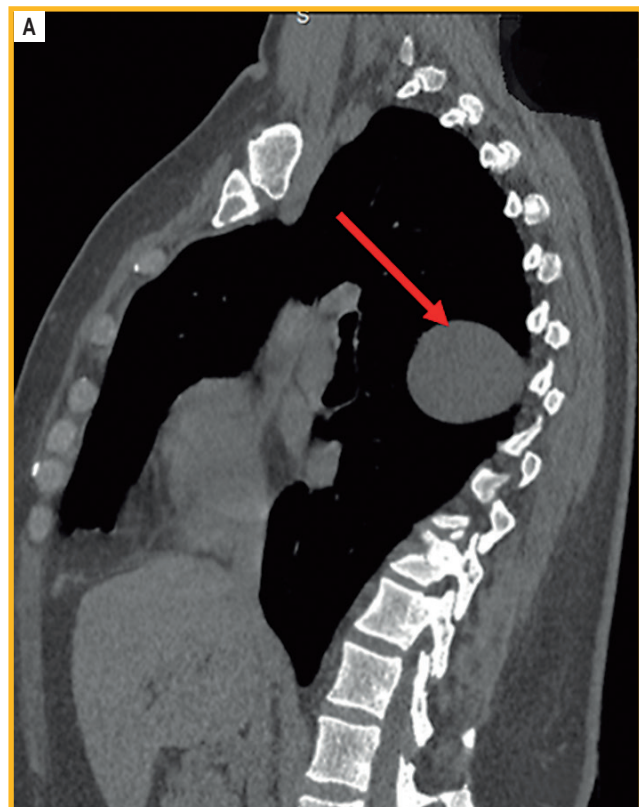


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 23.01.23: А (в сагиттальной плоскости) — наличие образования в заднем средостении (маркировано красной стрелкой); В (в горизонтальной плоскости) — наличие образования в заднем средостении (маркировано красной стрелкой)

Figure 1. Computed tomography of the chest organs on January 01, 2023: A (in the sagittal plane) — a formation in the posterior mediastinum (marked with a red arrow); B (in the horizontal plane) — a formation in the posterior mediastinum (marked with a red arrow)

Пациентка подписала информированное добровольное согласие на выполнение оперативного вмешательства. Прооперирована в следующем объеме: торакотомия справа, удаление кисты заднего средостения.

Интраоперационная картина. В заднем средостении определяется покрытое париетальной плеврой образование округлой формы размером 5,0 × 4,5 см, тонкостенное, содержит серозную жидкость. Образование поэтапно выделено, удалено. При выделении образование вскрылось. Ложное образования обработано аргонплазменным коагулятором.

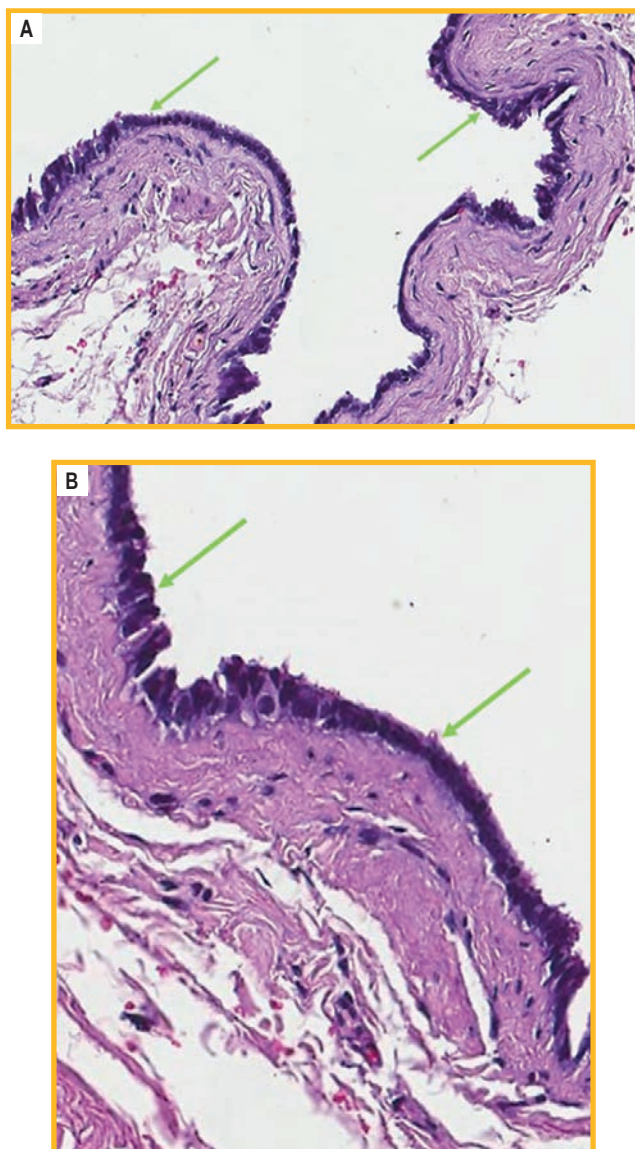


Рис. 2. Микроскопический препарат стенки кисты: А, В – стенка кисты, окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$ и $\times 400$. Стрелками указан выстилающий реснитчатый эпителий

Figure 2. Microscopic preparation of the cyst wall: A, B – cyst wall, hematoxylin-eosin staining; $\times 100$ and $\times 400$. The lining ciliated epithelium is indicated by arrows

Данные патоморфологического исследования:

- **макроскопически:** фрагмент стенки полости серого цвета, мягкоэластичной консистенции, толщиной ≤ 2 мм, полупрозрачный, размерами $5,5 \times 4,5 \times 0,2$ см.
- **микроскопически:** среди жировой клетчатки определяется полость, стенка которой представлена тонкой фиброзной тканью. Изнутри стенка покрыта многорядным эпителием, местами столбчатым, с наличием ресничек (рис. 2).

Заключение: неопухолевая киста заднего средостения, более вероятна КХ.

По результатам ИГХ-исследования клетки выстилки демонстрируют яркое ядерное окрашивание рецепторов эстрогена (ER), при отрицательном окрашивании рецепторов прогестерона (PR) и опухолевого антигена (CA125) (рис. 3) имеются все основания утверждать, что эпителий, выстилающий стенку данной кисты, имеет происхождение из компонентов Мюллерова протока.

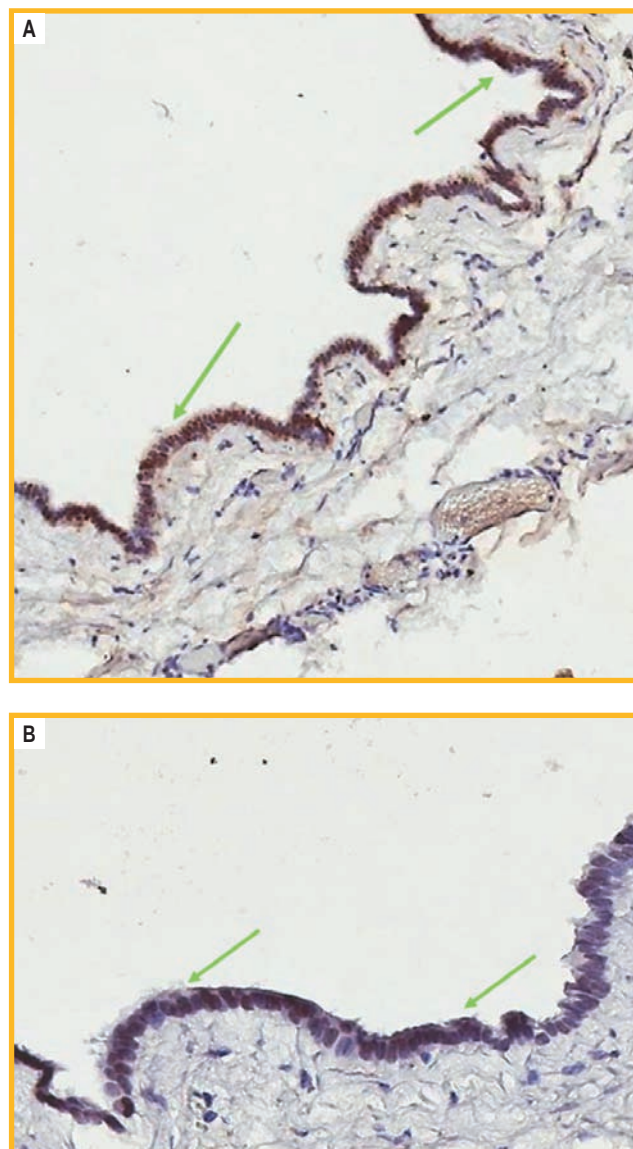


Рис. 3. Микроскопический препарат стенки кисты по результатам иммуногистохимического исследования: А, В – стенка кисты (реакция с ER; $\times 100$, $\times 400$). Стрелками маркированы эпителиальные клетки с позитивным окрашиванием ядер

Примечание: ER – рецепторы к эстрогену.

Figure 3. Microscopic preparation of the cyst wall based on the results of immunohistochemical examination: A, B – cyst wall (reaction with estrogen receptors; $\times 100$, $\times 400$). Arrows mark epithelial cells with positive staining of nuclei

Послеоперационное течение гладкое, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. По результатам послеоперационного наблюдения рецидив образования в месте удаления отсутствует.

Заклучение

КХ – редкая патология ОГК. Ее следует включать в дифференциально-диагностический ряд при рентгенологическом выявлении округлых теней в средостении при исследовании ОГК. Возникновение болезни связано с нарушением внутриутробного развития Мюллерова протока. Для морфологического подтверждения диагноза, помимо световой микроскопии, необходимо выполнять ИГХ-исследование.

Характернейшей чертой КХ является локализация в заднем средостении, гистологическая картина представляет собой типичное строение бронхогенных кист при отсутствии бокаловидных клеток, всех типов желез и хрящей с положительной окраской клеток на рецепторы к эстрогену и прогестерону. Хирургическая экцизия рекомендуется для выполнения формального анализа и установления диагноза, облегчения симптомов, удаления возможно злокачественной трансформации ткани остатков Мюллерова протока. Прогноз заболевания благоприятный.

Литература / References

- Hattori H. Ciliated cyst of probable mullerian origin arising in the posterior mediastinum. *Virchows Arch.* 2005; 446 (1): 82–84. DOI: 10.1007/s00428-004-1087-0.
- Farmer E.R., Helwig E.B. Cutaneous ciliated cysts. *JAMA Dermatol.* 1978; 114 (1): 70–73. DOI: 10.1001/ARCHDERM.1978.01640130034010.
- Konishi E., Nakashima Y., Iwasaki T. Immunohistochemical analysis of retroperitoneal Müllerian cyst. *Hum. Pathol.* 2003; 34 (2): 194–198. DOI: 10.1053/hupa.2003.12.
- Sullivan C., Swid M.A., Klena J.W. et al., Müllerian cysts of the posterior mediastinum: a case report and review of the literature. *Cureus.* 2022; 14 (11): e31298. DOI: 10.7759/cureus.31298.
- Hattori H. High prevalence of estrogen and progesterone receptor expression in mediastinal cysts situated in the posterior mediastinum. *Chest.* 2005; 128 (5): 3388–3390. DOI: 10.1378/chest.128.5.3388.
- Kobayashi S., Inoue T., Karube Y. et al. A case of mullerian cyst arising in posterior mediastinum. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 18 (1): 39–41. DOI: 10.5761/atcs.cr.11.01678.
- Takahashi Y., Omori H., Yoshifuku S. et al. [A case of Müllerian cyst arising in the posterior mediastinum]. *Nihon Gekakei Rengo Gakkaishi.* 2014; 39 (4): 804–807. DOI: 10.4030/jjcs.39.804.
- Miura H., Miura J., Hirano H. Mediastinal cysts with Mullerian differentiation. *Respirol. Case Rep.* 2018; 6 (5): e00324. DOI: 10.1002/rcr2.324.
- Sekimura A., Iwai S., Funasaki A. et al. Müllerian cyst in posterior mediastinum: a report of a case. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2018; 49: 163–165. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.06.037.
- Kawaguchi M., Kato H., Hara A. et al. CT and MRI characteristics for differentiating mediastinal Müllerian cysts from bronchogenic cysts. *Clin. Radiol.* 2019; 74 (12): 976.e19–e25. DOI: 10.1016/j.crad.2019.08.013.
- Chandra N., Seevanayagam S. A case of posterior mediastinal cyst of Mullerian type (Hattori's cysts). *Heart Lung Circ.* 2017; 26: S360–361. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.03.024.
- Lee S.J., Hwang C.S., Park D.Y. et al. A ciliated cyst with müllerian differentiation arising in the posterior mediastinum. *Korean J. Pathol.* 2014; 48 (5): 401–404. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.5.401.
- Chon S.H., Im U.J., Song D.S. Paravertebral mediastinal Mullerian cyst resected by video assisted thoracoscopic surgery. *J. Thorac Dis.* 2015; 7 (3): E47–49. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.05.
- Tsai P.C., Yeh Y.C., Hsu P.K., Wu Y.C. “No drain” uniportal thoracoscopic resection for posterior mediastinal paravertebral Mullerian cyst. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6 (23): 462. DOI: 10.21037/atm.2018.10.63.
- Batt R.E., Mhawech-Fauceglia P., Odunsi K., Yeh J. Pathogenesis of mediastinal paravertebral müllerian cysts of Hattori: developmental endosalpingiosis-müllerianosis. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2010; 29 (6): 546–551. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181e3640a.
- Simmons M., Duckworth L.V., Scherer K. et al. Mullerian cysts of the posterior mediastinum: report of two cases and review of the literature. *J. Thorac Dis.* 2013; 5 (1): E8–10. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.07.10.
- Skancie M.D., Auzenne T.D., Tabbara S.O., Mortman K.D. Thoracoscopic resection of multiple Müllerian cysts. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (5): 1898–1900. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2015.01.076.
- Chao C., Vanguri V., Uy K. Robot-assisted thoracoscopic resection of a posterior mediastinal Mullerian cyst. *Case Rep. Pulmonol.* 2018; 2018: 1424275. DOI: 10.1155/2018/1424275.
- Idaewor P.E., Al-Zawi A.S.A., Ozua P. et al. Benign paravertebral cyst of Hattori: a case report and review of literature. *Med. Res. J.* 2018; 3 (2): 102–107. DOI: 10.5603/MRJ.2018.0017.
- Weedle R., Conway K., Saftic I., Soo A. Posterior mediastinal Müllerian cyst: a rare cause of pain in a young woman. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2017; 25 (6): 466–468. DOI: 10.1177/0218492317716588.
- Thomas-de-Montpréville V., Dulmet E. Cysts of the posterior mediastinum showing müllerian differentiation (Hattori's cysts). *Ann. Diagn. Pathol.* 2007; 11 (6): 417–420. DOI: 10.1016/j.anndiagn-path.2006.12.011.
- Karpathiou G., Da Cruz V., Patoir A. et al. Mediastinal cyst of müllerian origin: evidence for developmental endosalpingiosis. *Pathology.* 2017; 49 (1): 83–84. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.08.017.
- Businger A.P., Frick H., Sailer M., Furrer M. A ciliated cyst in the posterior mediastinum compatible with a paravertebral Müllerian cyst. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33 (1): 133–136. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.09.036.
- Lee J.E., Cha Y.K., Kim J.S. et al. Müllerian cyst in posterior mediastinum in a young woman. *Balkan Med. J.* 2018; 35 (2): 216–218. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0896.
- Yasukawa M., Uchiyama T., Ohbayashi C. et al. A case of a Müllerian cyst arising in the posterior mediastinum. *Oxf. Med. Case Reports.* 2018; 2018 (11): omy080. DOI: 10.1093/omcr/omy080.
- Ludwig K.S. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part II: Embryology. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1998; 262 (1-2): 27–42. DOI: 10.1007/s004040050225.
- Kondi-Pafiti A., Kairi-Vassilatoul E., Spanidou-Carvouni H. et al. Extragenital cystic lesions of peritoneum, mesentery and retroperitoneum of the female. Clinicopathological characteristics of 19 cases. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2005; 26 (3): 323–326. DOI: 10.12892/ejgo200503323.
- Lochowski M., Kuncman W., Rębowski M., Kozak J. A case of Mullerian cyst resected by video assisted thoracoscopic surgery. *VATS Surgery.* 2017; 2: 31. DOI: 10.21037/vats.2017.05.03.
- Mowad R., Samra N.S., Rao V. A Mullerian cyst resected from the posterior mediastinum. *J. La State Med. Soc.* 2017; 169 (2): 43–47. Available at: <https://online.flippingbook.com/view/597927823/42/>
- Liao T.C., Chang F.P., Chou T.Y. et al. [Progressive enlarging symptomatic mediastinal Mullerian cyst in a female patient with high estradiol level]. *J. Radiol. Sci.* 2012; 37 (3): 117–121. DOI: 10.6698/JRS.201209_3703.04.
- Stewart B.D., Van den Bussche C.J., Leon M.E. Benign lesions of the mediastinum: a review with emphasis on cytology and small biopsy specimens. *Semin. Diagn. Pathol.* 2020; 37 (4): 199–210. DOI: 10.1053/j.semdp.2020.04.001.
- Msougar Y., Afandi O., Ihfa N. et al. Mediastinal hydatid cyst: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2013; 7: 236. DOI: 10.1186/1752-1947-7-236.
- Coppens L., Bonnet P., Andrianne R., de Leval J. Adult Müllerian duct or utricle cyst: clinical significance and therapeutic management of 65 cases. *J. Urol.* 2002; 167 (4): 1740–1744. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65190-7.
- Morcel K., Camborieux L., Guerrier D., Müllériennes PdRslA. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-2-13.
- Saad Abdalla Al-Zawi A., Idaewor P., Asaad A. et al. Posterior mediastinal paravertebral Müllerian cyst (cyst of Hattori): literature review. *Adv. Respir. Med.* 2020; 88 (2): 134–141. DOI: 10.5603/ARM.2020.0089.

Поступила: 17.12.24

Принята к печати: 13.02.25

Received: December 17, 2024

Accepted for publication: February 13, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Бердников Роман Борисович — к. м. н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN-код: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

Roman B. Berdnikov, Candidate of Medicine, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: rberdnikov@yandex.ru (SPIN-code: 7361-8340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-025X>)

Андрющенко Кирилл Юрьевич — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: derp64705@gmail.com

Kirill Yu. Andryuschenko, Pathologist, Pathological Anatomy Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Pathologist, Pathological Anatomy Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region “Regional clinical medical center of phthisiopulmonology and infectious diseases”; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: derp64705@gmail.com

Заваров Николай Сергеевич — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»; тел.: (343) 257-95-03; e-mail: zavarovnikolay@gmail.com (SPIN-код: 5629-4342)

Nikolay S. Zavarov, Pathologist, Pathological Anatomy Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk Region “Regional clinical

medical center of phthisiopulmonology and infectious diseases”; tel.: (343) 257-95-03; e-mail: zavarovnikolay@gmail.com (SPIN-code: 5629-4342)

Петрунина Екатерина Михайловна — заведующая патологоанатомическим отделением Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-46; e-mail: Ekaterina_b89@list.ru (SPIN-код: 3620-4429)

Ekaterina M. Petrunina, Head of the Pathological Anatomy Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-46; e-mail: Ekaterina_b89@list.ru (SPIN-code: 3620-4429)

Баженов Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории инвазивных технологий в составе научно-клинического отдела, врач-торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38, e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN-код: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

Alexander V. Bazhenov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Invasive Technologies as part of the Scientific and Clinical Department, Thoracic Surgeon, Tuberculosis Pulmonary Surgery Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: ai0803@mail.ru (SPIN-code: 2260-6090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-0523>)

Ромашин Алексей Сергеевич — врач торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-38; e-mail: aleksei.romakhin@yandex.ru (SPIN-код: 7950-0360; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-4301>)

Alexey S. Romakhin, Thoracic Surgeon, Tuberculosis Pulmonary Surgery Department, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-38; e-mail: aleksei.romakhin@yandex.ru (SPIN-code: 7950-0360; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-4301>)

Участие авторов

Бердников Р.Б., Баженов А.В. — концепция и дизайн исследования
Андрющенко К.Ю., Заваров Н.С., Петрунина Е.М. — сбор, анализ и обработка материала

Баженов А.В., Петрунина Е.М., Заваров Н.С., Ромашин А.С. — написание текста

Баженов А.В., Бердников Р.Б., Петрунина Е.М. — редактирование текста
Все авторы внесли значительный 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

Berdnikov R.B., Bazhenov A.V. — concept and review design

Andryuschenko K.Yu., Zavarov N.S., Petrunina E.M. — data collection, analysis, and processing

Bazhenov A.V., Petrunina E.M., Zavarov N.S., Romakhin A.S. — text writing

Bazhenov A.V., Berdnikov R.B., Petrunina E.M. — text editing

All authors made sufficient contribution to the search and analysis, read and approved the final version of the manuscript prior to the publication. All authors share the responsibility for the integrity of all parts of the article.

Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан

Ы.Ж.Кенжебаева¹, И.Ю.Мукатова², Е.Л.Амелина^{2,3} ✉, Г.К.Рапильбекова⁴, Т.В.Иванова-Разумова⁴, Е.Т.Тулетаев⁴

¹ Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны: 01000, Республика Казахстан, Астана, проспект Рахымжана Кошкарбаева, 66

² Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁴ Корпоративный Фонд “University Medical Center”: 010000, Республика Казахстан, Астана, пр. Туран, 32

Резюме

Назначение CFTR-модуляторов пациенткам с муковисцидозом (МВ) во время беременности, влияние этой терапии на здоровье матери и плода активно обсуждаются в международной медицинской литературе, посвященной МВ. Накапливаются клинические данные для выработки консенсусных рекомендаций по этому вопросу. **Целью** статьи явилось представление первого случая вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ CFTR-модулятором в Республике Казахстан. Это также первый опубликованный опыт применения воспроизведенного трехкомпонентного таргетного препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекс[®], *Tuteur S.A.C.I.F.I.A.*, Аргентина) у больной МВ во время беременности. Освещены особенности течения заболевания до и после назначения патогенетической терапии. Продемонстрировано значительное клиническое улучшение: снижение частоты инфекционных обострений, улучшение показателей респираторной функции, прибавка массы тела. На фоне терапии наступила и успешно завершилась беременность. **Заключение.** Представленный случай продемонстрировал высокую клиническую эффективность и безопасность трехкомпонентной таргетной терапии МВ в целом и применяемого воспроизведенного препарата в частности. С учетом полученных данных целесообразно расширение числа пациентов с МВ, получающих таргетную терапию в Казахстане, как среди детей, так и среди взрослых. **Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR-модуляторы, бронхоэктазы, беременность, клинический случай.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании Общество с ограниченной ответственностью Медицинская исследовательская компания «МИК».

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От пациентки получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Кенжебаева Ы.Ж. и соавт., 2025

Для цитирования: Кенжебаева Ы.Ж., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Рапильбекова Г.К., Иванова-Разумова Т.В., Тулетаев Е.Т. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 561–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567

Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan

Yrysaldy Zh. Kenzhebayeva¹, Irina Y. Mukatova², Elena L. Amelina^{2,3} ✉, Gulmira K. Rapilbekova⁴, Tatyana V. Ivanova-Razumova⁴, Yernas T. Tuletaev⁴

¹ State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city: prosp. Rakhimzhana Koshkarbayeva 66, Astana, 01000, Republic of Kazakhstan

² Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

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

⁴ “University Medical Center” Corporate Fund: Turan av. 32, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Abstract

The use of CFTR modulators in patients with cystic fibrosis (CF) during pregnancy and the impact of this therapy on the health of the mother and fetus are actively discussed in the international CF medical literature. Clinical data are accumulating to build consensus recommendations on this issue. **The aim** of the article is to present the first case of pregnancy and childbirth during CF treatment with a CFTR modulator in the Republic of Kazakhstan. This is also the first published experience of using the generic triple combination targeted medication elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor (Trilexa®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Argentina) in a patient with CF during pregnancy. The clinical course of the disease before and after the initiation of pathogenetic therapy are highlighted. Significant clinical improvement was observed, including a reduction in the frequency of infectious exacerbations, improved lung function, and weight gain. Pregnancy occurred during targeted therapy and was successfully carried to term. **Conclusion.** The presented case illustrates the high clinical efficacy and safety of the three-component targeted CF therapy in general and the used generic medication in particular. Considering the obtained data, it is advisable to expand the number of patients with CF receiving targeted therapy in Kazakhstan, both children and adults.

Key words: cystic fibrosis, CFTR modulators, bronchiectasis, pregnancy, clinical case.

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

Funding. The article was published with the support of the Medical Research Company MIC LLC.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. The patient provided written informed consent to participate in the study.

© Kenzhebayeva Y.Zh. et al., 2025

For citation: Kenzhebayeva Y.Zh., Mukatova I.Y., Amelina E.L., Rapiibekova G.K., Ivanova-Razumova T.V., Tuleutaev Y.T. Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 561–567 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-4-561-567

Муковисцидоз (МВ) — это редкое моногенное генетическое заболевание, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное мутацией гена *CFTR*. Клинические проявления МВ определяются поражением органов дыхания, системы пищеварения, нарушением функции потовыводящих протоков, а также бесплодием у большинства мужчин и снижением фертильности у женщин.

Благодаря патогенетической терапии с использованием CFTR-модуляторов в последние годы существенно улучшились прогноз и качество жизни пациентов. В связи с этим такие вопросы взрослой жизни, как партнерские отношения, брак и деторождение, стали более актуальными для пациентов с МВ. Теперь врачам, занимающимся МВ, необходимо решать но-

вые проблемы, такие как фертильность, планирование семьи, беременность и послеродовая реабилитация.

Первая беременность у больной МВ описана в 1960 г. Тогда пациентка с МВ умерла вскоре после родов [1]. После этого в литературе стало регистрироваться все большее число случаев благополучно завершившихся беременностей и родов у женщин с МВ. Согласно регистру пациентов с МВ (США), годовое число беременностей увеличилось с 230 в 2009 г. до 310 в 2019 г. В 2020 г. это число почти удвоилось, было зарегистрировано в общей сложности 619 беременностей, что, несомненно, связано с первым годом применения в США трехкомпонентной таргетной терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (рис. 1) [2–4].

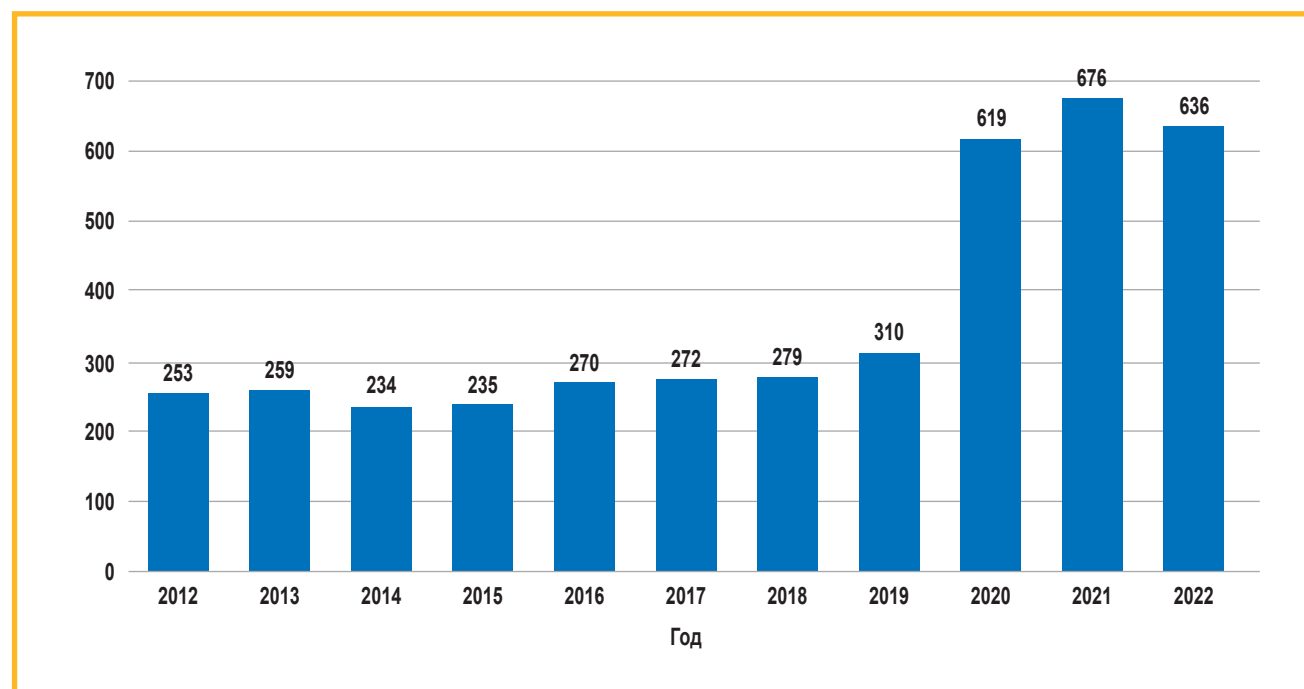


Рис. 1. Число беременностей у женщин с муковисцидозом (2012–2022) [3]

Figure 1. Number of pregnancies in women with cystic fibrosis (2012 – 2022) [3]

С 2023 г. в Республике Казахстан первые больные МВ ($n = 40$) начали получать патогенетическую терапию МВ, направленную на устранение первопричины заболевания на уровне хлорного канала — белка CFTR. Первым примененным трехкомпонентным CFTR-модулятором стал воспроизведенный таргетный препарат элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекса®, *Tuteur S.A.C.I.F.I.A.*, Аргентина). Продemonстрирована безопасность и эффективность этого препарата как среди взрослых пациентов [5, 6], так и среди детей [7].

Целью настоящей работы явилась демонстрация первого случая вынашивания беременности и родов на фоне лечения МВ CFTR-модулятором в Республике Казахстан, который является также первым опубликованным опытом применения воспроизведенного трехкомпонентного таргетного препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у больной МВ во время беременности.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р. 2003 года рождения, место жительства — Астана (Казахстан).

С ноября 2023 г. — с момента установки диагноза МВ — наблюдается у пульмонолога (Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны, Казахстан).

Пациентка поступила под наблюдение с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, эпизоды одышки при физической нагрузке, частые обострения хронического бронхита (до 8 раз в год), при которых требовалось назначение антибактериальной терапии. Симптоматика прогрессировала в течение последних лет, при этом сни-

жались толерантность к физической нагрузке и качество жизни в целом.

Согласно анамнезу, с раннего детства пациентка страдала от частых респираторных инфекций, которые разрешались на фоне курсов антибактериальной терапии. В возрасте 16 лет (2019) в связи с хроническим кашлем и рентгенографическими изменениями было заподозрено туберкулезное поражение легких, однако при диагностическом обследовании (в т. ч. при бактериоскопии и посеве мокроты на микобактерии) этот диагноз не подтвердился.

В феврале 2022 г. выполнена верхняя лобэктомия справа по поводу бронхоэктазов, что привело к кратковременной стабилизации состояния пациентки. Однако в дальнейшем частота инфекционных эпизодов возросла, респираторные симптомы сохранялись и прогрессировали. В 2023 г. установлен диагноз бронхиальная астма средней степени тяжести, проводилась терапия ингаляционными бронходилататорами. Частые обострения бронхолегочного процесса продолжались, сопровождались кашлем с гнойной мокротой и симптомами интоксикации.

Семейный анамнез отягощен: двое sibсов умерли в первый год жизни: один от бронхолегочной, второй — от почечной патологии. У младшей сестры 13 лет отмечаются схожие респираторные симптомы, однако обследование на МВ у нее не проводилось в связи с несогласием родителей.

При осмотре обращали на себя внимание низкие показатели массы тела (49 кг) при росте 167 см, что соответствует индексу массы тела $16,7 \text{ кг} / \text{м}^2$; при аускультации грудной клетки выявлены множественные разнотональные хрипы в легких; частота дыхательных движений — 22 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом — 92–93 % в покое, частота сердечных сокращений — 96 в минуту, артериальное давление — 115 / 75 мм рт. ст. Показатели спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) — $1,64 \text{ л}$ ($50 \%_{\text{долж.}}$); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $2,5 \text{ л}$ ($68 \%_{\text{долж.}}$); $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ — 0,6) (рис. 2).

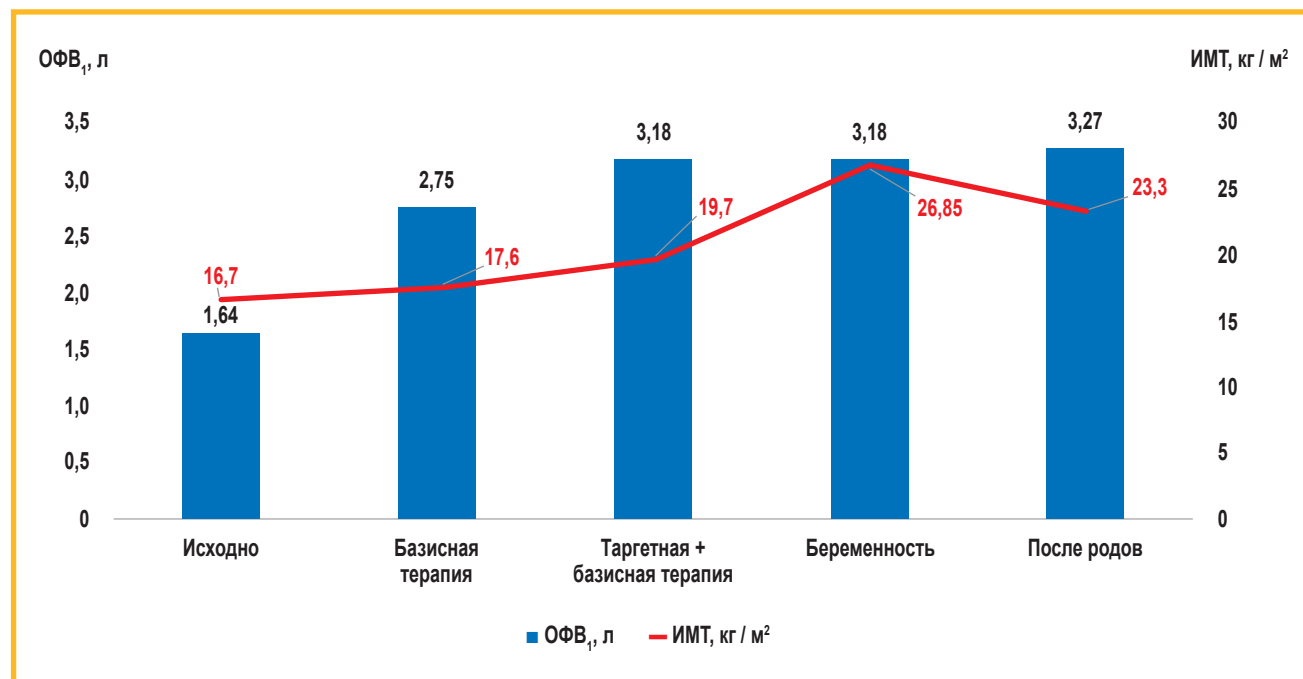


Рис. 2. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и индекса массы тела пациентки за весь период наблюдения
Примечание: ОФВ_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ — индекс массы тела.

Figure 2. Forced expiratory volume in 1 second and body mass index of the patient over the entire observation period

Пациентке выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и средостения. **Заключение:** по данным КТ от 03.05.24 — картина расширения бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, многие из которых имеют содержимое и перифокальную инфильтрацию, а так-

же множественные участки инфильтрации легочной ткани, преимущественно в нижней доле правого легкого, состояние после правосторонней верхней лобэктомии (рис. 3).

Выявлена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — уровень эндогенной эластазы-1 в стуле снижен до 16,28 мкг / г (норма > 200 мкг / г).

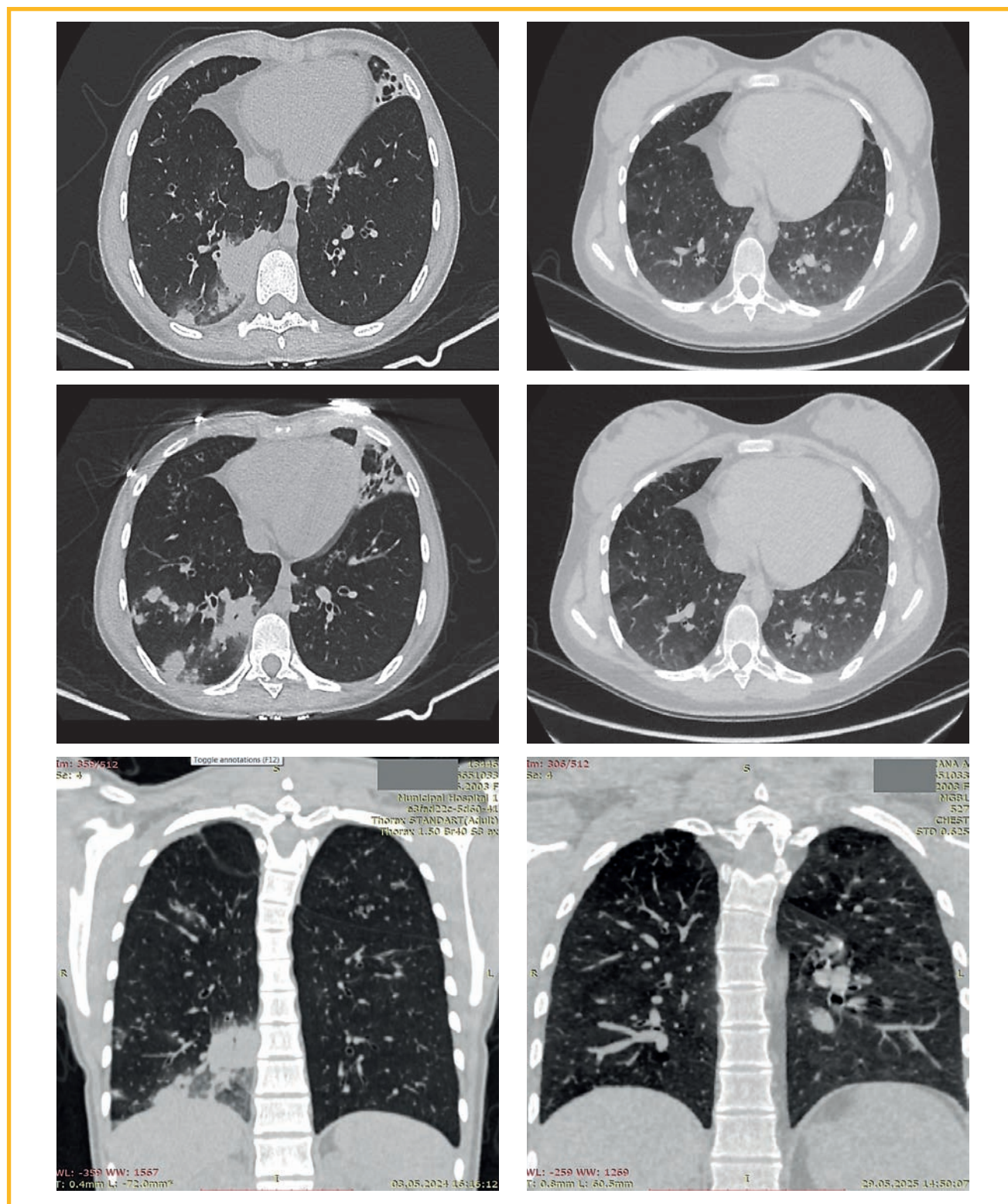


Рис. 3. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки в динамике: слева — до начала таргетной терапии в мае 2024 г., справа — после родоразрешения, на фоне таргетной терапии в мае 2025 г.

Figure 3. Fragment of a computed tomography scan of the chest organs in dynamics: on the left — before the start of targeted therapy (May 2024); on the right — after pregnancy, against the background of targeted therapy (May 2025)

Проведено комплексное обследование пациентки.

При микробиологическом исследовании мокроты выявлен рост *Pseudomonas aeruginosa*. Проведен потовый тест на аппарате «Нанодакт»: проводимость пота эквивалентна 110–111,0 ммоль / л NaCl (пограничные значения – 60–80 ммоль / л, более 80 ммоль / л – положительный результат, подтверждающий диагноз МВ). По результатам молекулярно-генетического исследования выявлен патологический генетический вариант F508del в гене *CFTR* в гомозиготном положении, что также является подтверждением диагноза МВ.

Таким образом, несмотря на длительное и характерное течение заболевания, диагноз МВ был установлен только в 2023 г.: МВ, множественные двусторонние бронхоэктазы, хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, состояние после лобэктомии правого легкого (февраль 2022 г.), хронический риносинусит, гипоксемическая дыхательная недостаточность. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Белково-энергетическая недостаточность.

Генотип *CFTR* – F508del / F508del.

Пациентке была назначена комплексная базисная терапия, включающая ингаляции 7%-ным гипертоническим раствором NaCl, муколитическую терапию с применением дорназы альфа (Тигераза), ферментную заместительную терапию панкреатином в виде минимикросфер с рН-чувствительной оболочкой (Креон), антибактериальную терапию внутривенными, таблетированными и ингаляционными препаратами в соответствии с антибиотикограммой *P. aeruginosa*, нутритивную поддержку (специализированное пероральное питание (сипинг)), продолжена бронхолитическая терапия (ипратропия бромид / фенотерол), назначена дыхательная кинезитерапия.

На фоне проводимой базисной терапии отмечена положительная динамика клинических и функциональных показателей: уменьшился кашель, улучшился дренаж мокроты, мокрота стала более светлая, масса тела увеличилась на 1,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) увеличился до 17,6 кг / м²; сохранялась одышка при физической нагрузке, сатурация гемоглобина кислородом – 95 % в покое при нагрузке – 92–93 %, частота сердечных сокращений – 90 в минуту. Улучшились функциональные показатели, по данным спирометрии ОФВ₁ – 2,55 л (75 %_{дож.}); ФЖЕЛ – 3,46 л (89 %_{дож.}); ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 0,73 (см. рис. 2).

С учетом генотипа *CFTR* в июне 2024 г. инициирована патогенетическая терапия, назначена тройная комбинация CFTR-модуляторов элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (Трилекса®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина) в рекомендованных дозах.

Через 2 мес. после начала патогенетической терапии зафиксировано значительное клиническое улучшение: уменьшение кашля, количества мокроты, одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке (сатурация гемоглобина кислородом – 96 % в покое при нагрузке – 95 %), также отмечалось увеличение массы тела на 2 кг, увеличение ИМТ с 17,6 до 19 кг / м². Концентрация хлоридов пота снизилась с 111 до 62 ммоль / л, показатель ОФВ₁ увеличился с 2,55 л до 3,27 л (96 %_{дож.}) (см. рис. 2).

Беременность и роды

В августе 2024 г., через 2 мес. после начала терапии CFTR-модуляторами у пациентки наступила спонтанная беременность.

Международный опыт применения CFTR-модуляторов свидетельствует о положительном влиянии патогенетиче-

ской терапии на фертильность пациенток с МВ. Отмечено, что при терапии этими препаратами снижается вязкость и повышается рН цервикальной слизи, способствуя созданию более благоприятной фертильной среды в репродуктивных путях.

Сохранение в полном объеме комплексного лечения МВ является основным методом профилактики осложнений во время беременности. Пациентка продолжала прием тройной комбинированной терапии и комплексного базисного лечения, за исключением некоторых препаратов, несущих риск лекарственного ущерба для плода (такowymi были признаны антибактериальные препараты группы фторхинолонов – левофлоксацин и цiproфлоксацин) из-за патологии хрящевой ткани на животных моделях [8]. Также было ограничено использование аминогликозидов в связи с возможным нефротоксичным и ототоксичным воздействием на плод.

Муколитическая терапия, в первую очередь дорназа альфа (Тигераза), во время беременности была продолжена. Терапия микросферическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой проводилась в течение всех триместров беременности в соответствии с увеличением рациона в это время.

В период беременности отмечался набор массы тела согласно срокам, максимальная масса тела составила 74 кг, ИМТ увеличился до 26,85 кг / м².

В течение беременности у пациентки отмечены 2 эпизода обострения хронической респираторной инфекции, был назначен противосинегнойный β-лактамы антибактериальный препарат цефтазидим, имеющий достаточную историю безопасного применения во время беременности у пациенток с МВ.

Терапия воспроизведенным CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор также была продолжена. По результатам клинических наблюдений и наблюдательных исследований, проведенных после октября 2019 г., когда Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA, США) был одобрен комбинированный препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, сделан предварительный вывод о безопасности CFTR-модуляторов во время беременности с точки зрения неблагоприятных исходов и тератогенности [9]. В то же время прекращение приема CFTR-модуляторов связано с тяжелым обострением заболевания, зарегистрирован 1 случай смерти пациентки, связанный с внезапным прекращением таргетной терапии [10].

Лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений, в т. ч. трансаминазы, билирубин (май 2025 г.: аланинаминотрансфераза – 19 ед. / л, аспаратаминотрансфераза – 18 ед. / л, билирубин прямой – 7 мкмоль / л, билирубин общий – 18 мкмоль / л), что демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности проводимой терапии.

Роды произошли в срок (на 38-й неделе), 3 апреля 2025 г., через естественные родовые пути. Родился здоровый мальчик: масса тела – 3 550 г, длина тела – 53 см, по шкале Апгар – 8–9 баллов. Признаков врожденной патологии, в т. ч. со стороны дыхательной и пищеварительной систем, не выявлено.

Поскольку мать больна МВ, ребенок является облигатным носителем одной из мутаций матери, при этом фенотипически он здоров. Неонатальный скрининг с анализом иммунореактивного трипсина в данном случае неинформативен в связи с приемом CFTR-модуляторов матерью во время беременности. К маю 2025 г. ребенку 1,5 мес., он находится исключительно на грудном вскармливании, мать

продолжает прием базисной и таргетной терапии, состояние ребенка удовлетворительное, признаков патологии нет.

В мае 2025 г. пациентка продолжает прием тройной терапии, масса тела составляет 65 кг (ИМТ — 23,3 кг / м²), ОФВ₁ — 3,27 л (96 %_{дож.}) (см. рис. 2), концентрация хлоридов пота — 80 ммоль / л. По данным КТ органов грудной клетки в мае 2025 г. отмечена положительная динамика в виде разрешения участков инфильтрации легочной ткани в нижней доле правого легкого (см. рис. 3).

Обсуждение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрировано весьма характерное течение МВ, диагностированного тем не менее во взрослом возрасте. «Тяжелый» генотип *CFTR* определяет классическую клиническую картину МВ с формированием множественных бронхоэктазов, развитием хронической синегнойной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, панкреатической недостаточностью. Несмотря на наличие характерной клинической картины и семейного анамнеза, диагноз был установлен только во взрослом возрасте, что подчеркивает необходимость информирования о МВ врачей Казахстана, в первую очередь, педиатров, терапевтов и пульмонологов, а также включения МВ в программу неонатального скрининга в Республике Казахстан.

Несмотря на тяжелое состояние пациентки в начале тройной патогенетической терапии, ее назначение привело к быстрому и выраженному клиническому улучшению: почти двукратно увеличились показатели ОФВ₁, нормализовались показатели насыщения гемоглобина кислородом, стабилизировался нутритивный статус, улучшилось репродуктивное здоровье.

Результатом улучшения общего соматического состояния и локального улучшения фертильной среды в репродуктивных путях стало наступление и благополучное течение беременности.

Оценка безопасности терапии в период беременности имеет особое значение. Несмотря на ограниченность накопленных данных, существующие наблюдения, включая данный случай, свидетельствуют об удовлетворительном профиле безопасности CFTR-модуляторов как для матери, так и для плода. Однако для оценки отдаленных результатов и разработки обоснованных клинических рекомендаций необходимо дальнейшее накопление данных.

Заключение

По результатам представленного клинического наблюдения проиллюстрированы высокие клиническая эффективность и безопасность трехкомпонентной таргетной терапии в целом и применяемого воспроизведенного препарата в частности. Достигнуто значительное улучшение функции легких, нутритивного статуса и качества жизни пациентки, позволившее пациентке благополучно выносить и родить здорового ребенка.

С учетом полученных данных целесообразно расширение числа детей и взрослых больных МВ, получающих таргетную терапию в Республике Казахстан.

Литература

1. Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas: report of a case. *Obstet. Gynecol.* 1960; 16: 438–440. Available at: https://journals.lww.com/greenjournal/citation/1960/16040/pregnancy_and_delivery_in_a_patient_with_cystic.8.aspx
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 38–43. Доступно на: https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4018&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L..html
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2022. Bethesda (Maryland): Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
4. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
5. Красовский С.А., Кагазезев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.
6. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.
7. Маршалкина Т.В., Жанузакова Н.Т., Мукатова И.Ю. и др. Первый опыт применения таргетной терапии у детей с муковисцидозом в Казахстане. *Наука и здравоохранение*. 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001.
8. Kung K., Riond J.L., Wanner M: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1993; 16 (4): 462–468. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00212.x.
9. Chouchana L., Collier M., Martin C. et al. CFTR modulators and pregnancy outcomes: Early findings from a nationwide cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (3): 469–475. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.002.
10. Trimble A.T., Donaldson S.H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: e13–16. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.006.

Поступила: 18.06.25

Принята к печати: 05.07.25

References

1. Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas: report of a case. *Obstet. Gynecol.* 1960; 16: 438–440. Available at: https://journals.lww.com/greenjournal/citation/1960/16040/pregnancy_and_delivery_in_a_patient_with_cystic.8.aspx
2. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shuginin I.O. [Cystic fibrosis and pregnancy: clinical, genetic, functional and microbiological characteristics of patients]. *Pediatrya im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 38–43. Available at: https://pediatrjournal.ru/archive?show=336§ion=4018&returnurl=%2Fauthors%2Fshow3789%2FAmelina_E.L..html (in Russian).
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2022. Bethesda (Maryland): Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
4. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–02019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
5. Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U. [Using generic drug ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791 (in Russian).
6. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.

7. Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y. et al. [The first results of targeted therapy in children with cystic fibrosis in Kazakhstan]. *Nauka i zdoravookhraneniye*. 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001 (in Russian).
8. Kung K., Riond J.L., Wanner M: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1993; 16 (4): 462–468. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00212.x.
9. Chouchana L., Collier M., Martin C. et al. CFTR modulators and pregnancy outcomes: Early findings from a nationwide cohort study *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (3): 469–475 10.1016/j.jcf.2025.03.002.
10. Trimble A.T., Donaldson S.H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: e13–16. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.006.

Received: June 18, 2025

Accepted for publication: July 05, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Кенжебаева Ырысалды Жаксылыковна — врач-пульмонолог, исполняющая обязанности заведующей отделением пульмонологии Государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны; тел.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Yryssaldy Zh. Kenzhebaeva, Pulmonologist, Acting Head of the Pulmonology Department State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city; tel.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Мукатова Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Irina Yu. Mukatova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; аффилированный профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Affiliated Professor, Not Joint Stock Company “Astana Medical University”; tel.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Рапильбекова Гульмира Курбановна — д. м. н., медицинский директор Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 731-28-48; e-mail GulmiraR74@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6770-858X>)

Gulmira K. Rapilbekova, Doctor of Medicine, Medical Director, “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 731-28-48; e-mail GulmiraR74@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6770-858X>)

Иванова-Разумова Татьяна Владимировна — к. м. н., магистр делового администрирования, директор клинко-академического департамента педиатрии Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 533-43-26; e-mail: t.ivanova-razumova@umc.org.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-1587>)

Tatyana V. Ivanova-Razumova, Candidate of Medicine, Master of Business Administration, Head of Department of Pediatrics, “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 533-43-26; e-mail: t.ivanova-razumova@umc.org.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-1587>)

Тулеутаев Ернас Тулеутаевич — д. м. н., магистр делового администрирования, руководитель республиканского центра орфанных заболеваний Корпоративного Фонда “University Medical Center”; тел.: (701) 349-13-14; e-mail: ernas@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-8193>)

Yernas T. Tuleutaev, Doctor of Medicine, Master of Business Administration, Head of the Republican Center for Orphan Diseases of the “University Medical Center” Corporate Fund; tel.: (701) 349-13-14; e-mail: ernas@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-8193>)

Участие авторов

Кенжебаева Ы.Ж. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Мукатова И.Ю. — идея статьи, существенный вклад в получение данных, интерпретацию полученного материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Амелина Е.Л. — идея статьи, существенный вклад в концепцию исследования, формализация задачи, анализ данных, интерпретацию результатов и написание статьи, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Рапильбекова Г.К. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Иванова-Разумова Т.В. — существенный вклад в получение, анализ данных, коррекция текста, внесение правок в рукопись с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Тулеутаев Е.Т. — существенный вклад в получение, анализ данных, интерпретацию результатов, коррекция текста, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

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

Authors Contribution

Kenzhebaeva Y.Zh. — significant contribution to collection and analysis of the data and interpreting the results, significant contribution to writing the article, editing, approving the final version of the manuscript

Mukatova I.Yu. — idea of the article, significant contribution to collection and interpretation of the data, making significant edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Amelina E.L. — idea of the article, significant contribution to the concept of the study, formalizing the task, data analysis, interpreting the results and writing the article, making significant edits, approving the final version of the manuscript

Rapilbekova G.K. — significant contribution to data collection, interpreting the results, making edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Ivanova-Razumova T.V. — significant contribution to collection and analysis of the data, proofreading the text, making edits to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Tuleutaev Y.T. — significant contribution to collection and analysis of the data, interpreting the results, proofreading the text, making edits to improve the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the 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.

Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: клиническое наблюдение

О.В.Фесенко^{1,2} ✉, Н.Б.Ляпкина¹, А.Ю.Осминина¹, М.Ю.Чернов¹, В.П.Романов¹, А.Н.Фурсов¹,
М.В.Дрозд¹, В.П.Поп¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

² 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

Термин «амилоидоз» объединяет группу редких заболеваний, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз) — одна из наиболее распространенных и тяжелых форм этой патологии, при которой поражаются сердце (у подавляющего большинства больных), почки, желудочно-кишечный тракт, нервная система, кожа. Без лечения от появления первых симптомов поражения сердца до летального исхода проходит от 6 до 12 мес. Трудности диагностики AL-амилоидоза обусловлены многообразием и неспецифичным характером клинических проявлений, необходимостью прижизненной морфологической верификации диагноза. Возможности лечения амилоидоза существенно расширились в последнее время и позволили радикально изменить прогноз заболевания, однако на эффект терапии можно рассчитывать только при ранней диагностике и отсутствии необратимого поражения органов. **Целью** работы являлась демонстрация сложности диагностики и возможности лечения AL-амилоидоза в случае его своевременного выявления. **Заключение.** Представленное клиническое наблюдение демонстрирует потенциал мультидисциплинарного подхода в ранней диагностике и лечении AL-амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациента, все данные которого обезличены.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д. м. н., профессору Е.С.Столяревич за помощь в оценке биопсийного материала почки и техническую поддержку.

© Фесенко О.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Фесенко О.В., Ляпкина Н.Б., Осминина А.Ю., Чернов М.Ю., Романов В.П., Фурсов А.Н., Дрозд М.В., Поп В.П. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 568–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-568-576

Difficulties in diagnosing and treating AL amyloidosis: a case from practice

Oksana V. Fesenko^{1,2} ✉, Nataliya B. Lyapkova¹, Anzhela Yu. Osminina¹, Mikhail Yu. Chernov¹,
Vadim P. Romanov¹, Andrey N. Fursov¹, Mariya V. Drozd¹, Vasiliy P. Pop¹

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² 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, build. 1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

The term “amyloidosis” unites a group of rare diseases characterized by extracellular deposition of an insoluble fibrillar protein amyloid. Light chain amyloidosis (AL amyloidosis) is one of the most common and severe forms of this pathology that affects the heart (in the vast majority of patients), kidneys, gastrointestinal tract, nervous system, and skin. Without treatment, it takes from 6 to 12 months from the appearance of the first symptoms of heart damage to death. The diagnosis of AL amyloidosis is challenging due to the variety and non-specific nature of clinical manifestations and the need for morphological verification of the diagnosis. The possibilities of treating amyloidosis have significantly expanded recently and have made it possible to radically change the prognosis of the disease. However, the therapy can only take full effect with early diagnosis and the absence of irreversible organ damage. **The aim** of the work is to demonstrate the complexity of diagnosis of this condition and the available treatments for the timely identified AL amyloidosis. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the potential of a multidisciplinary approach for early diagnosis and treatment of AL amyloidosis.

Key words: AL amyloidosis, diagnosis, treatment.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Ethical review. This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of the patient, all of whose data is anonymized.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Doctor of Medicine, Professor E.S.Stolyarevich for assistance in assessing kidney biopsy material and technical support.

© Fesenko O.V. et al., 2025

For citation: Fesenko O.V., Lyapkova N.B., Osminina A.Yu., Chernov M.Yu., Romanov V.P., Fursov A.N., Drozd M.V., Pop V.P. Difficulties in diagnosing and treating AL amyloidosis: case from practice. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 568–576 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-4-568-576

Системные амилоидозы представляют собой расстройства различной этиологии, обусловленные синтезом и аномальным внеклеточным отложением патологически структурированных белков в различных органах и последующим тяжелым их повреждением. К настоящему времени установлено около 30 патологических типов основного фибриллярного белка амилоида [1]. При этом амилоидоз легких цепей (AL), ранее называвшийся первичным, является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм, поражающих примерно 10 человек на 1 млн в год [2]. AL-амилоидоз представляет собой заболевание плазматических клеток, при котором небольшой, медленно пролиферирующий клон, находящийся в костном мозге, секретирует нестабильные легкие цепи иммуноглобулина (Ig). Эти амилоидогенные свободные легкие цепи могут проникать в периферические органы, приводя к тяжелой дисфункции. В патологический процесс обычно включаются почки, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт и нервная система [3].

Симптоматика амилоидоза, зависящая от органа, преимущественно вовлеченного в заболевание, возникает на фоне множества неспецифических проявлений (лихорадка, потеря массы тела, повышенная утомляемость), часто неверно трактуемых, что затрудняет диагностику и задерживает начало лечения. Наиболее часто встречается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, протеинурия в программе нефротического синдрома, увеличение размеров различных органов вследствие отложения амилоида (гепатомегалия, макроглоссия, увеличение слюнных желез и т. д.). Поражение сердца, несомненно, является основным фактором, определяющим прогноза заболевания [2–4]. К сожалению, приблизительно у 70 % пациентов на момент установления диагноза уже поражено > 1 органа, при этом резко снижается эффективность терапии, возможности которой существенно расширились за последние годы.

Без лечения от появления первых симптомов поражения сердца (часто не диагностируемых) до летального исхода при AL-амилоидозе проходит от 6 до 12 мес. Наиболее частыми причинами летального исхода являются внезапная сердечная смерть и застойная сердечная недостаточность [3, 4].

В настоящее время для лечения пациентов с диагностированным AL-амилоидозом используется комбинация препаратов, воздействующих на амилоидогенный клон плазматических клеток в костном мозге, а именно — способных уничтожить его и остановить выработку патологических амилоидных легких цепей.

Эффективная химиотерапия индукции может обеспечить проведение в последующем аутологичной трансплантации стволовых клеток [5].

Целью работы явилась необходимость сфокусировать внимание клиницистов на встречаемости в повседневной врачебной практике и основных диагностических подходах к данной патологии, а также демонстрация возможности успешного лечения AL-амилоидоза при его своевременной диагностике.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 45 лет (1977 года рождения), военнослужащий, поступил 11.11.22 в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации с жалобами на лихорадку с ознобами, сухой кашель, одышку при минимальной нагрузке, слабость.

Считал себя больным в течение 6 мес., когда обратил внимание на появление отеков ног, одышки и утомляемости при привычной физической нагрузке с постепенным снижением ее переносимости. Продолжал работать, несмотря на то что в течение последнего месяца появились кашель и лихорадка (субфебрильная с постепенным усилением до фебрильных значений). Поводом к госпитализации послужили результаты электрокардиографии (ЭКГ) и компьютерной томографии (КТ), выполненных по программе плановой диспансеризации. На ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия (91 в минуту), АВ-блокада I степени, низкий вольтаж, «инфарктоподобные» изменения (рис. 1).

По данным КТ выявлены изменения, трактованные как двусторонняя полисегментарная пневмония, более вероятно, смешанного генеза, осложненная двусторонним гидротораксом (рис. 2).

С диагнозом острый коронарный синдром, двусторонняя пневмония, вероятно, вирусно-бактериального генеза, двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность I–II степени пациент госпитализирован в отделение реанимации.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Температура — 37,7 °С. Сознание ясное. Кожный покров с серым оттенком. Симметричные отеки голеней и стоп. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы не выслушивались. Артериальное давление — 100 / 65 мм рт. ст. Пульс — 112 в минуту, ритмичный. Отмечалось притупление перкуторного звука в нижних отделах легких с обеих сторон. В легких дыхание с жестким оттенком, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, преимущественно справа, с обеих сторон выслушивались рассеянные незвучные мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы. Частота дыхательных движений — 20 в минуту. Сатурация — 98 %. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный

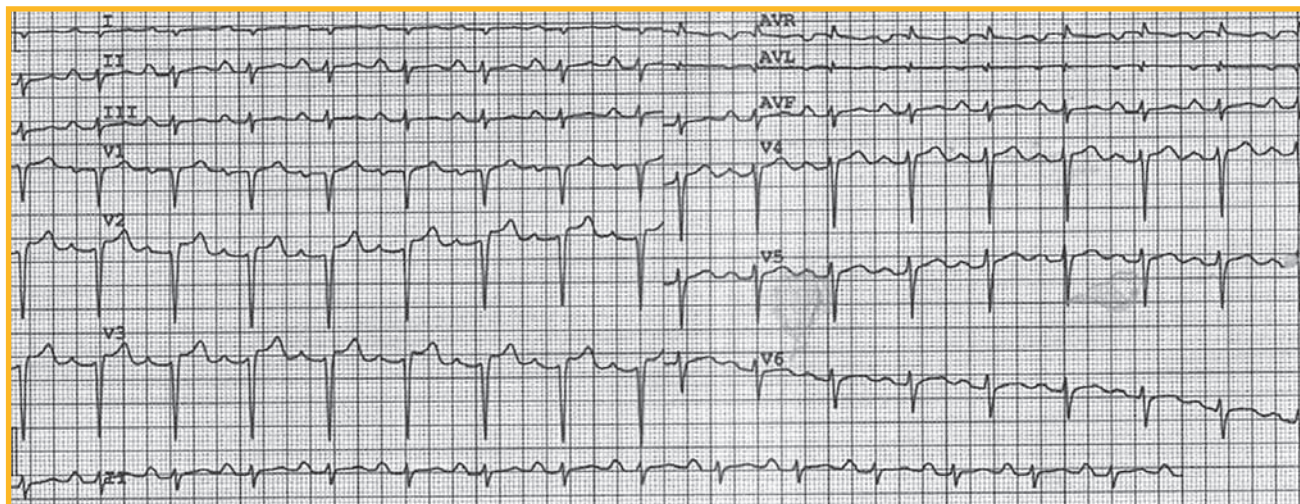


Рис. 1. Электрокардиограмма. Синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений – 91 в минуту, снижен вольтаж электрокардиографических зубцов, атриовентрикулярная блокада I степени ($PQ = 0,24$ с) по данным «псевдоинфарктной» электрокардиографии

Figure 1. Electrocardiogram. Sinus tachycardia, heart rate – 91 per minute, decreased voltage of electrocardiographic waves, first-degree atrioventricular block ($PQ = 0.24$ s) according to “pseudo-infarction” electrocardiographic data

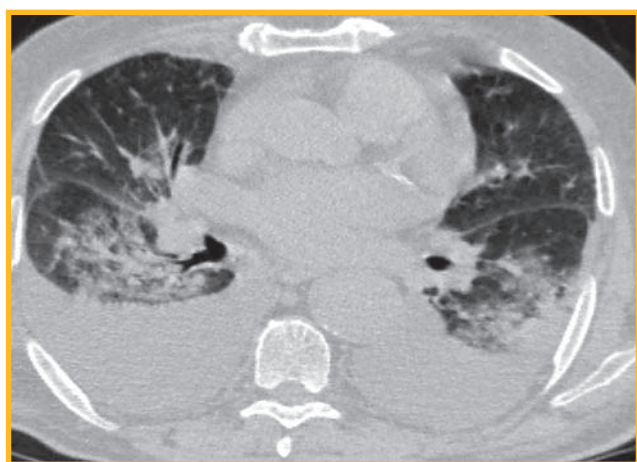


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при поступлении. Визуализируются обширные зоны двусторонней консолидации на фоне гидроторакса

Figure 2. Computed tomography of the chest organs on admission. Extensive areas of bilateral consolidation are visualized against hydrothorax

во всех отделах, печень не выступала из-под реберной дуги, безболезненная. Перистальтика выслушивалась.

При поступлении под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) выполнена правосторонняя плевральная пункция, эвакуировано 1 200 мл транссудата (прозрачная желтоватая жидкость, содержание белка в которой составило 19 г / л).

Отклонения лабораторных показателей:

- невысокий лейкоцитоз ($9,1 \times 10^9$ / л);
- палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (9 %);
- повышение уровня С-реактивного белка до 116 мг / л;
- незначительное повышение тропонина Т до 80 нг / л (норма – 0–50 нг / л) без динамики в повторных анализах, выполненных через 6 ч (82 нг / л);
- повышение уровня NT-pro-BNP до 6 912 пг / мл;
- повышение уровня креатинина до 120 мкмоль / л (норма – 44–106 мкмоль / л);
- повышение уровня фибриногена до 6,3 г / л (норма – 2,0–4,0 г / л).

У пациента выявлен нефротический синдром:

- протеинурия в общем анализе мочи – 13 г / л;
- суточная протеинурия – 10,05 г;
- гипопроteinемия – до 47 г / л;
- гипоальбуминемия (альбумин – 26 г / л);
- повышение уровня холестерина до 6,7 ммоль / л).

С первых суток госпитализации пациента с учетом полиорганного поражения (сердце, легкие, почки), а также особенностей работы (постоянное пребывание в закрытом кондиционируемом помещении) проводился дифференциальный диагноз между пневмонией легионеллезной этиологии, миокардитом и амилоидозом.

Диагноз легионеллезная инфекция был отвергнут при получении отрицательных результатов на *Legionella pneumophila* по данным иммунохроматографического теста мочи на антигенурию, мокроты по данным полимеразной цепной реакции, сыворотки на антитела к *L. pneumophila*.

При выполнении трансторакальной эхокардиографии обращали на себя внимание увеличение толщины стенок как левого (ЛЖ) (до 1,2 см в диастолу), так и правого (ПЖ) (до 0,6 см в диастолу) желудочков, признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (индекс массы миокарда – 96 г / м², относительная толщина стенки – 0,52), незначительный перикардиальный выпот (рис. 3) при сохраненной фракции выброса ЛЖ (66 %), но с нарушениями диастолической функции по рестриктивному типу.

Подобные изменения наводили на мысль о возможном амилоидозе сердца, при этом потребовалось расширить объем исследования. При оптимальной визуализации сердца проведена оценка продольной систолической деформации миокарда ЛЖ с использованием технологии спекл-трекинг. Значительное снижение показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) до –8,3 % в сочетании с существенным увеличением относительной апикальной продольной деформации (индекс *Relativeapical longitudinal strain* – LS) до 1,6 указывало на вероятный амилоидоз сердца. При анализе диаграммы типа «бычий глаз» характер распределения значений показателя продольной деформации по различным отделам стенок ЛЖ также являлся типичным для амилоидоза сердца. Определялись относительно сохраненная деформация в области апикальных отделов и значительно сниженная деформация в базальных и средних отделах (рис. 4).

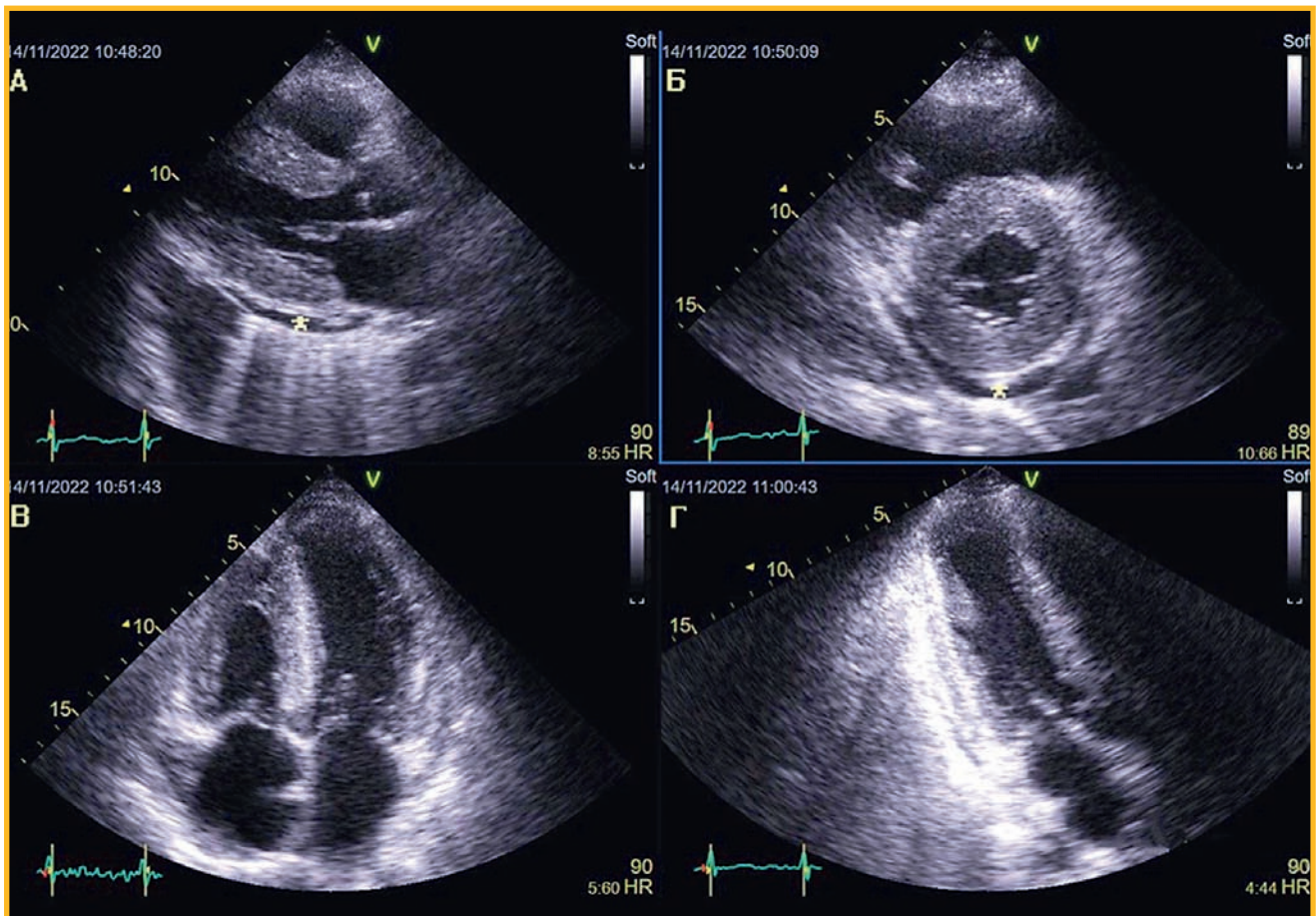


Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография. Увеличение толщины стенок правого и левого желудочков, концентрическое ремоделирование левого желудочка и незначительный перикардиальный выпот*; панель А — парастеральная позиция по длинной оси левого желудочка*; панель В — парастеральная позиция по короткой оси на уровне базальных отделов левого желудочка; панель С — апикальная четырехкамерная позиция; панель D — апикальная позиция по длинной оси левого желудочка (трехкамерная)
Примечание: * — незначительный перикардиальный выпот.

Figure 3. Transthoracic echocardiography. Increased right and left ventricular wall thickness, concentric left ventricular remodeling, and mild pericardial effusion*. Panel A — parasternal long-axis view of the left ventricle*; Panel B — parasternal short-axis view at the level of the basal left ventricle; Panel C — apical four-chamber view; Panel D — apical long-axis view of the left ventricle (three-chamber view)
Note: * — minor pericardial effusion.

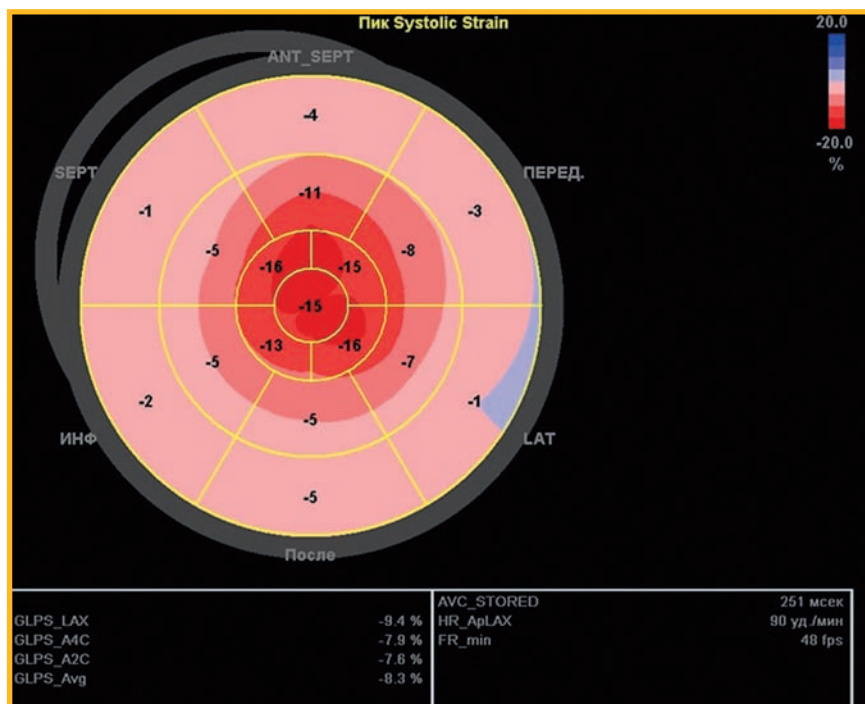


Рис. 4. Результаты анализа продольной систолической деформации левого желудочка при трансторакальной эхокардиографии с использованием технологии спекл-трекинг. Значительно снижен показатель глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) до $-8,3\%$. На диаграмме типа «бычий глаз» отмечается типичный для амилоидоза сердца характер распределения значений показателя продольной деформации с относительно сохраненной деформацией в области апикальных отделов и значительно сниженной деформацией в базальных и средних отделах

Figure 4. Results of the analysis of the longitudinal systolic deformation of the left ventricle in transthoracic echocardiography using speckle tracking technology. The global longitudinal deformation of the left ventricle (GLS) was significantly reduced to -8.3% . The bull's eye diagram shows the distribution of longitudinal deformation values typical for cardiac amyloidosis, with relatively preserved deformation in the apical regions and significantly reduced deformation in the basal and middle regions

Для уточнения диагноза 16.11.22 выполнена биопсия десны и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, 17.11.22 — магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием. Результаты проведенных исследований свидетельствовали против диагноза амилоидоз. Так, при окраске биопсийного материала конгоромом (с контролем) и при исследовании в поляризованном свете признаков отложения амилоида в слизистой оболочке десны и жировой клетчатке не выявлено.

Магнитно-резонансное исследование сердца выполнено по программе SE в T1-ВИ и в режиме динамического (кино) сканирования с контрастированием в аксиальной и косых плоскостях, толщина среза — 4–5 мм. Согласно полученным результатам, вероятность амилоидоза минимальная, признаки «... более соответствуют проявлениям подострого миокардита с сохраненной сократительной способностью миокарда» (рис. 5).

При поступлении в стационар начата диуретическая (фуросемид), антибактериальная (цефтриаксон + левофлоксацин) и антикоагулянтная (эноксапарин) терапия в рамках профилактики венозных тромбозов и эмболий при нефроти-

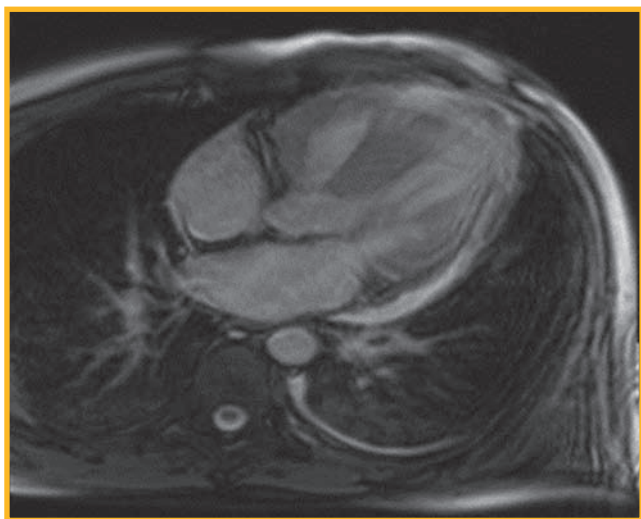


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца. Сердце расположено типично, умеренно увеличено в размерах (кардиоторакальный индекс — 56 %). Миокард равномерно циркулярно утолщен в обоих желудочках, на уровне переднебоковой стенки на уровне вершины отмечается умеренное истончение стенки до 5 мм на протяжении 44 мм. При контрастном усилении в субэпикардиальных отделах переднебоковой стенки в средней трети отмечаются участки умеренного достоверного накопления контрастного вещества. В отсроченную фазу определяются участки умеренного накопления контрастного вещества в субэндокардиальных отделах по передней стенке в средней трети, в заднебоковой стенке левого желудочка на уровне основания и участки трансмурального накопления в переднеперегородочном сегменте на уровне папиллярных мышц и вершины сердца. Жидкость в левой плевральной полости до 6 мм и в полости перикарда (сепарация до 10 мм)

Figure 5. Magnetic resonance imaging of the heart. The heart is typically located and moderately enlarged (the cardiothoracic index is 56%). The myocardium is uniformly circularly thickened in both ventricles; moderate wall thinning of up to 5 mm is noted over a length of 44 mm at the level of the anterolateral wall at the apex level. Areas of moderate reliable accumulation of contrast agent are noted with contrast enhancement in the subepicardial sections of the anterolateral wall in the middle third. In the delayed phase, areas of moderate accumulation of contrast agent are determined in the subendocardial sections along the anterior wall in the middle third, in the posterolateral wall of the left ventricle at the base level and areas of transmural accumulation in the anterior septal segment at the level of the papillary muscles and the apex of the heart. Fluid is present in the left pleural cavity up to 6 mm and in the pericardial cavity (separation up to 10 mm).

ческом синдроме, назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (моноприл). На фоне лечения нормализовалась температура тела, значительно уменьшилась одышка. По результатам контрольной КТ органов грудной клетки отмечена существенная положительная динамика. Визуализированы лишь изменения поствоспалительного характера. Также была отмечена некоторая положительная динамика течения нефротического синдрома — фиксировалось повышение белка в сыворотке крови до 59,3 г / л, полностью купированы отеки. Однако сохранялась массивная протеинурия (10,2 г в сутки).

Отмечалась отрицательная динамика со стороны маркеров повреждения сердечной мышцы. Так, увеличались показатели тропонина Т до 148 нг / л и NT-proBNP до 6 912 пг / мл. По результатам коронарографии от 28.11.22 патологии коронарного русла не выявлено.

Учитывая клиническую картину и результаты проведенного обследования, предварительно был установлен диагноз комбинированного заболевания:

- подострый миоперикардит с нарушением проводимости (АВ-блокада I степени), сердечная недостаточность;
- нефротический синдром впервые выявленный.

Осложнения:

- правосторонний массивный гидроторакс;
- внебольничная полисегментарная двусторонняя пневмония неуточненной этиологии.

Полученные в дальнейшем результаты расширенного лабораторного исследования, проведенного с целью исключения системного заболевания соединительной ткани, свидетельствовали о том, что поражение сердца и почек объединяются в рамках нарушений с вовлечением иммунного неуточненного механизма (при нефротическом синдроме поражение почек и сердца могут встречаться при амилоидозе, системной красной волчанке, подостром инфекционном эндокардите). Так, у пациента выявлен положительный антинуклеарный фактор (тип свечения — ядерный, титр 320 / 1), повышение интерлейкина-6 до 16,91 мг / л (норма — 0–5 мг / л), легкие цепи типа λ (0,48 г / л) и κ (0,66 г / л) в сыворотке крови, иммунопреципитаты патологических белков типа λ в моче.

Пациент консультирован нефрологом и гематологом. Обоими специалистами рекомендована биопсия почки, которая была выполнена 06.12.22. По результатам гистологического исследования (результат получен 09.12.22) диагностирован амилоидоз почек (AL-амилоидоз) (рис. 6).

Для дальнейшего обследования и лечения 12.12.22 пациент был переведен в гематологическое отделение с диагнозом первичный AL-амилоидоз с поражением почек (нефротический синдром) и сердца (ноябрь 2022 г.). E85 (Амилоидоз).

Осложнения:

- хроническая болезнь почек C1A4 (скорость клубочковой фильтрации по Кокрафту—Голту — 118 мл / мин, креатинин — 79 мкмоль / л, 1,73 м²);
- нарушения ритма и проводимости (АВ-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия V класса по *Ryan—Kenn*);
- хроническая сердечная недостаточность 2А стадии III функционального класса (с сохраненной фракцией выброса);
- внебольничная гипостатическая полисегментарная двусторонняя пневмония.

14.12.22 выполнена стерильная пункция.

Заключение:

- костномозговой пунктат — нормоклеточный полиморфный;

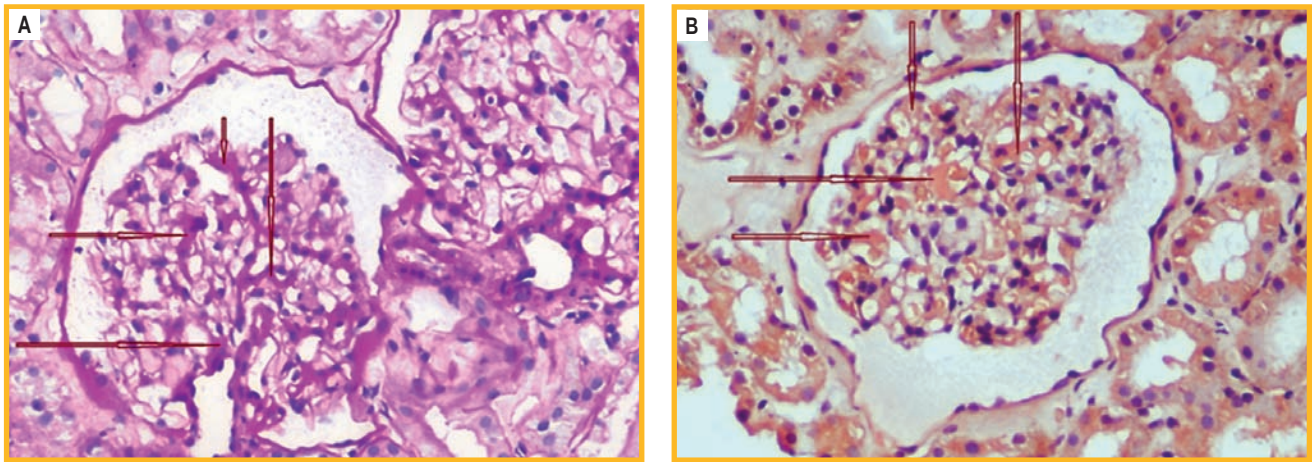


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптата почки. Микроскопия почки. Панель А — окраска конго красным; панель В — по Шиффу (PAS-реакция, или реакция Шифф-йодной кислотой). Клубочки обычных размеров, в части из них отмечается небольшое расширение мезангия без сопутствующей мезангиальной пролиферации. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Минимальный очаговый фиброз интерстиция, занимающий около 10–15 % площади паренхимы. Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы без особенностей. В поляризованном свете отмечается слабое яблочно-зеленое свечение в мезангии. Иммунофлуоресценция: IgG, IgM, IgA, C3 — негативно; C1q, κ , фибрин — нет; λ — в мезангии $^{++}$. Заключение: амилоидоз почки (AL-амилоидоз)

Figure 6. Histological examination of renal biopsy. Renal microscopy. Panel A — Congo red staining; panel B — periodic acid-Schiff (PAS) reaction. Glomeruli are of normal size, some of them there with a slight expansion of the mesangium without concomitant mesangial proliferation. The walls of the capillary loops are not thickened and feature a single contour. Minimal focal interstitial fibrosis occupies about 10 – 15% of the parenchyma area. Interstitial infiltration is virtually absent. Arteries and arterioles are unremarkable. In polarized light, a weak apple-green glow is noted in the mesangium. Immunofluorescence: IgG, IgM, IgA, C3 — negative, C1q, κ , Fibrin — no; λ — in the mesangium $^{++}$. Conclusion: renal amyloidosis (AL amyloidosis)

- цитоз при подсчете в камере Горяева — $80,0 \times 10^9 / \text{л}$ (норма — $41,6\text{--}195,0 \times 10^9 / \text{л}$);
- миелоидный росток — 68,2 % (в пределах нормы) с преобладанием зрелых форм нейтрофилов;
- эритроидный росток — 7,0 %, сужен;
- плазматические клетки — 7,0 %.

По результатам цитогенетического исследования клеток костного мозга хромосомных перестроек не выявлено.

Тактика дальнейшего ведения больного обсуждалась на междисциплинарном консилиуме специалистов. Принято решение о проведении инициальной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VCD (бортезомаб, циклофосфамид, дексаметазон), которая была начата с 15.12.22. С 09.01.23 ПХТ была расширена включением в схему лечения даратумаба (Dara-VCD). Вспомогательная терапия проводилась гастропротекторами, антикоагулянтами. Проведение ПХТ осложнилось развитием инфекционных осложнений на фоне вторичного иммунодефицита, при которых потребовалась антибактериальная терапия и заместительная иммунная терапия.

При обследовании в июле 2023 г. по данным трансторакальной эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ отрицательной динамики не отмечено. По данным лабораторного исследования от 01.08.23 констатирована иммунохимическая ремиссия заболевания (секреция белка Бенс-Джонса- λ не выявлено, клональный IgG κ в сыворотке также не определялся).

С 08.09.23 по 19.09.23 пациенту был проведен цикл мобилизации и стимуляции стволовых клеток. 19.09.23 проведен 1 сеанс лейкофореза, получен лейкоконцентрат объемом 321 мл. Материал криоконсервирован в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 11.10.23 после предварительной гидратации и премедикации выполнена инфузия размороженного трансплантата одной дозой. Течение посттранспланта-

ционного периода осложнилось развитием нейтропении, тромбоцитопении. Проведены гемозаместительная терапия и стимуляция лейкопоза.

По данным контрольного обследования от 25.12.23 (осмотр, комплексное лабораторное исследование, УЗИ, трансторакальная эхокардиография) прогрессирования заболевания не выявлено. Уровень NT-proBNP снизился до 1 863 пг/мл.

В настоящее время пациент в удовлетворительном состоянии находится под строгим врачебным контролем.

Обсуждение

Возникновение AL-амилоидоза обусловлено В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют патологические Ig, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального Ig, чаще λ -, реже — κ -типа). Вероятность данного события увеличивается с возрастом, поэтому AL-амилоидоз чаще всего встречается у пожилых людей, средний возраст установления диагноза составляет около 60 лет [6, 7]. Особенностью данного клинического наблюдения явился относительно молодой (45 лет) возраст пациента.

Диагностика и дифференциальная диагностика амилоидоза чрезвычайно сложна, т. к. заболевание, не имея патогномоничных симптомов, протекает под маской самых различных состояний [8]. Однако при поздней верификации диагноза прогрессирующее ухудшение состояния пациентов не позволяет проводить эффективное лечение (интенсивную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток или трансплантацию органов — сердца, печени или почек) [5].

Диагностический поиск, при котором рассматривались сразу несколько заболеваний (инфаркт миокарда, миокардит, легионеллезная инфекция) обусловлен неспецифичностью начальных симптомов. Принципиально важным вопросом при амилоидозе является своевременное уточнение состояния сердечной мышцы, т. к. при наличии клинически значимых поражений прогноз крайне неблагоприятен в связи с быстрым прогрессированием заболевания. При отсутствии адекватного лечения утолщение стенок миокарда у больных AL-амилоидозом может значительно прогрессировать (до 1,45–2,16 мм в месяц) и приводить к развитию прогрессирующей сердечной недостаточности и смерти в течение 6 мес. [9–11].

Амилоидоз сердца может быть заподозрен только после тщательного исключения миокардита, ишемической болезни сердца, эндокардита, миокардиодистрофии известной этиологии (алкогольной, диабетической и др.), кардиомиопатий [12].

В ранней диагностике AL-амилоидоза в представленном клиническом наблюдении важную роль сыграли результаты эхокардиографии, которые в большей степени свидетельствовали в пользу именно этого заболевания. В то же время согласно результатам магнитно-резонансной томографии вероятность амилоидоза признана минимальной, выявленные изменения более соответствовали бивентрикулярной кардиомиопатии или подострому миокардиту с сохраненной сократительной способностью миокарда.

Сложность верификации диагноза заключалась также в отрицательных результатах на амилоид при исследовании биоптатов десны и подкожной жировой клетчатки.

Целью терапии амилоидоза служит уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для замедления или приостановки прогрессирования. Неблагоприятный прогноз при естественном течении заболевания оправдывает применение агрессивных методов лечения с использованием быстродействующих схем. В настоящее время для лечения пациентов с диагностированным AL-амилоидозом используется комбинация 4 препаратов, способных подавлять активность плазматических клеток (даратумумаб, циклофосфамид, бортезомиб и дексаметазон). Действие препаратов направлено на амилогенный клон плазматических клеток в костном мозге, а именно — его уничтожение и остановку выработки амилоидных легких цепей [6, 13, 14]. Эти схемы ПХТ были использованы у пациента.

Даратумумаб — IgG-моноклональное антитело, специфичное к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клетками. Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой.

Циклофосфамид — цитостатический противоопухолевый химиотерапевтический лекарственный препарат алкилирующего типа действия с широким

спектром противоопухолевой активности. Обладает также выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов.

Бортезомиб — противоопухолевое средство, являющееся протеасомным ингибитором. Обратимо ингибирует активность протеасомы 26S, являющейся крупным белковым комплексом. В результате происходит торможение протеолиза, приводящего к сложному сигнальному каскаду внутри клетки, нарушающему нормальный клеточный гомеостаз [13, 14].

Во время лечения пациент находился под строгим врачебным наблюдением. При резко возросшем риске инфекционных осложнений потребовалось проведение нескольких курсов антибактериальной терапии и заместительной иммунотерапии.

Эффективность терапии при амилоидозе оценивается с точки зрения гематологического и органо-специфического ответа. Их следует проводить после 1–2 циклов ПХТ и каждые 3 мес. после завершения лечения. Гематологический ответ определяется на основе снижения клонального Ig и уровней свободных легких цепей в сыворотке. Достижение уровня свободных легких цепей < 10 мг / л у пациентов с исходным показателем от 20 до 50 мг / л считается хорошим ответом и связано со значительным улучшением выживаемости и снижением риска проведения гемодиализа. Полный гематологический ответ диагностируется на основании исчезновения моноклональных амилоидогенных Ig по данным иммунофиксации крови и суточной мочи [5, 7].

При контрольном иммунохимическом исследовании в августе 2023 г. патологических фракций белка в крови и моче у пациента не выявлено.

Ответ со стороны пораженных органов при амилоидозе оценивается путем измерения биомаркеров (сердца, почек и печени в крови и моче) [8, 10].

Особо выделяется NT-proBNP-ответ (снижение уровня маркера на ≥ 30 % или ≥ 300 нг / л у пациентов с исходным уровнем > 650 нг / л). На фоне проводимой ПХТ показатель NT-proBNP у пациента снизился почти в 4 раза.

После достижения гематологической ремиссии больному на фоне высокодозной химиотерапии 11.10.23 выполнена поддержка аутологичными стволовыми клетками, что позволяет в ряде случаев достичь длительной ремиссии [7, 15].

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики и современные возможности лечения амилоидоза, которые могут быть успешно реализованы только при мультидисциплинарном подходе. Своевременное установление диагноза и начало лечения, а также отсутствие у пациента коронарной болезни сердца могут рассматриваться, по всей видимости, в качестве положительных факторов для прогноза заболевания.

Литература

1. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (5): 97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4.
2. Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79 (7): 1817–1822. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1817.1817.
3. Palladini G., Milani P., Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2015; 13 (11): 1195–1211. DOI: 10.1586/14779072.2015.1093936.
4. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
5. Dima D., Mazzoni S., Anwer F. et al. Diagnostic and treatment strategies for AL amyloidosis in an era of therapeutic innovation. *JCO Oncol. Pract.* 2023; 19 (5): 265–275. DOI: 10.1200/OP.22.00396.
6. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (1): 13–24. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza.pdf>
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Systemic light chain amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (1): 67–81. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0001.
8. Bhutani D., Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacol. Ther.* 2020; 214: 107612. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107612.
9. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1313–1319. DOI: 10.1016/j.healun.2007.09.014.
10. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Особенности эволюции и прогностическое значение поражения сердца у больных системным AL-амилоидозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 29 (2): 49–57. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56.
11. Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2 (10): 1046–1053. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
12. Wisniewski B., Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.
13. Muchtar E., Gertz M.A., Laplant B. et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone for treatment of previously untreated light chain amyloidosis. *Blood.* 2020; 136 (Suppl. 1): 52–53. DOI: 10.1182/blood-2020-138814.
14. Van de Wyngaert Z., Carpentier B., Pascal L. et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br. J. Haematol.* 2020; 188 (3): e24–27. DOI: 10.1111/bjh.16282.
15. Yeh J.C., Shank B.R., Milton D.R., Qazilbash M.H. Adverse prognostic factors for morbidity and mortality during peripheral blood stem cell mobilization in patients with light chain amyloidosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (4): 815–819. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.040.

Поступила: 14.08.24
Принята к печати: 27.11.24

References

1. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (5): 97. DOI: 10.1038/s41408-021-00486-4.
2. Kyle R.A., Linos A., Beard C.M. et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79 (7): 1817–1822. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1817.1817.
3. Palladini G., Milani P., Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev. Cardiovasc Ther.* 2015; 13 (11): 1195–1211. DOI: 10.1586/14779072.2015.1093936.
4. Obici L., Perfetti V., Palladini G. et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005; 1753 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
5. Dima D., Mazzoni S., Anwer F. et al. Diagnostic and treatment strategies for AL amyloidosis in an era of therapeutic innovation. *JCO Oncol. Pract.* 2023; 19 (5): 265–275. DOI: 10.1200/OP.22.00396.
6. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2020; 29 (1): 13–24. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-sistemnogo-amiloidoza.pdf> (in Russian).
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Systemic light chain amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (1): 67–81. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0001.
8. Bhutani D., Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacol. Ther.* 2020; 214: 107612. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107612.
9. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (12): 1313–1319. DOI: 10.1016/j.healun.2007.09.014.
10. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. et al. [Evolution and prognostic value of heart disease in patients with systemic AL-amyloidosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 29 (3): 26–33. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-49-56 (in Russian).
11. Quock T.P., Yan T., Chang E. et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2 (10): 1046–1053. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016402.
12. Wisniewski B., Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143 (4): 312–321. DOI: 10.1159/000508022.
13. Muchtar E., Gertz M.A., Laplant B. et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone for treatment of previously untreated light chain amyloidosis. *Blood.* 2020; 136 (Suppl. 1): 52–53. DOI: 10.1182/blood-2020-138814.
14. Van de Wyngaert Z., Carpentier B., Pascal L. et al. Daratumumab is effective in the relapsed or refractory systemic light-chain amyloidosis but associated with high infection burden in a frail real-life population. *Br. J. Haematol.* 2020; 188 (3): e24–27. DOI: 10.1111/bjh.16282.
15. Yeh J.C., Shank B.R., Milton D.R., Qazilbash M.H. Adverse prognostic factors for morbidity and mortality during peripheral blood stem cell mobilization in patients with light chain amyloidosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24 (4): 815–819. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.040.

Received: August 14, 2024
Accepted for publication: November 27, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Фесенко Оксана Вадимовна — д. м. н., пульмонолог-консультант Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (SPIN-код: 7417-2005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>)

Oksana V. Fesenko, Doctor of Medicine, Pulmonologist-consultant, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; Professor, Pulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru (SPIN-code: 7417-2005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>)

Ляпкина Наталия Борисовна — к. м. н., врач-кардиолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный кли-

нический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел. (499) 263-55-55 (доб. 5194); e-mail: bestuzhevaol@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-8884>)
Nataliya B. Lyapkova, Candidate of Medicine, Cardiologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel. (499) 263-55-55 (ext. 5194); e-mail: bestuzhevaol@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4496-8884>)

Осминина Анжела Юрьевна — заведующая лабораторией Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 3855); e-mail: ayuosminina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-001-3737-3893>)

Anzhela Yu. Osminina, Head of the Laboratory, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 3855); e-mail: ayuosminina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-001-3737-3893>)

Чернов Михаил Юрьевич — врач функциональной диагностики Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 3855); e-mail: ofessenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8291-3441>)

Mikhail Yu. Chernov, Physician of Functional Diagnostics, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 3855); e-mail: ofessenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8291-3441>)

Романов Вадим Павлович — заведующий нефрологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-06-74; e-mail: vaparom@yandex.ru

Vadim P. Romanov, Head of the Nephrology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-06-74; e-mail: vaparom@yandex.ru

Фурсов Андрей Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кардиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-16-48, e-mail: fursovan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6119-4644>)

Andrey N. Fursov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Cardiology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-16-48, e-mail: fursovan@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6119-4644>)

Дрозд Мария Владимировна — врач-гематолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 5433); e-mail: mary drozd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0834-4738>)

Mariya V. Drozd, Hematologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 5433); e-mail: mary drozd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0834-4738>)

Поп Василий Петрович — к. м. н., заведующий отделением высокодозной химиотерапии и пересадки костного мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55 (доб. 5430); e-mail: vasilypop@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3050-4643>)

Vasily P. Pop, Candidate of Medicine, Head of the Department of High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55 (ext. 5430); e-mail: vasilypop@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3050-4643>)

Участие авторов

Фесенко О.В. — концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи

Ляпкина Н.Б. — анализ и интерпретация результатов, подготовка текста статьи

Осминина А.Ю. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста

Чернов М.Ю. — интерпретация полученных данных, написание текста

Романов В.П. — анализ и интерпретация результатов, написание текста

Фурсов А.Н. — интерпретация полученных данных, написание текста

Дрозд М.В. — сбор полученных результатов

Поп В.П. — анализ и интерпретация 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

Fesenko O.V. — concept and design of the article, writing the text, coordinating the work of the group of authors, approval of the final version of the article

Lyapkova N.B. — analysis and interpretation of the results, writing the text

Osminina A.Yu. — collection, analysis and interpretation of the data, text editing

Chernov M.Yu. — interpretation of the data, writing the text

Romanov V.P. — analysis and interpretation of the results, writing the text

Fursov A.N. — interpretation of results, writing the text

Drozd M.V. — collection of results

Pop V.P. — analysis and interpretation of the results

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

Фиксированные комбинации бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: фокус – на индакатерол / гликопирроний

З.Р.Айсанов¹, Д.Ю.Илюшин² ✉

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 Общество с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»: 141983, Россия, Московская обл., Дубна, ул. Программистов, 5, стр. 1

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойким ограничением воздушного потока и хроническим воспалительным ответом дыхательных путей. По данным клинических рекомендаций по ХОБЛ (2024) подчеркивается важность применения бронходилататоров в качестве основы фармакологического лечения ХОБЛ. **Целью** исследования являлось рассмотрение эволюции терапевтических подходов к лечению ХОБЛ с акцентом на фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (ФКИГ). **Материалы и методы.** Проведен анализ клинических исследований, по данным которых оцениваются эффективность и безопасность ФКИГ в сравнении с монотерапией и другими комбинированными препаратами. Обсуждаются механизмы синергического действия длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), а также потенциальные преимущества их одновременного применения. Особое внимание уделяется влиянию ФКИГ на функциональные показатели легких, частоту обострений, качество жизни пациентов и возможности ее применения в различных клинических ситуациях. **Результаты.** По результатам анализа подтверждены значимые клинические преимущества ФКИГ при лечении пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести бронхиальной обструкции. Представлены результаты международного многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности воспроизведенной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол — препарата Респихейл® (ООО «ПСК Фарма», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Ультибро® Бризхалер® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести. **Заключение.** ФКИГ представляет собой высокоэффективную терапевтическую опцию для пациентов с ХОБЛ, обеспечивающую значимые преимущества по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП, а в ряде клинических ситуаций — и по сравнению с комбинацией ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов. На сегодняшний день на рынке появился первый отечественный двойной бронхолитический препарат, содержащий гликопиррония бромид и индакатерол. По результатам исследования клинической эквивалентности подтверждена меньшая эффективность и сопоставимая безопасность воспроизведенного препарата у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные бронходилататоры, гликопиррония бромид + индакатерол, Респихейл®.

Конфликт интересов. Айсанов З.Р. сообщает о получении гонорара за научно-консультационные услуги и лекции от компаний «Астра Зенека», «Новартис», ООО «ПСК Фарма», «Замбон Фарма», «Къези Фрамасьютикалс». Илюшин Д.Ю. является сотрудником ООО «ПСК Фарма».

Финансирование. При подготовке и публикации статьи использована информационная поддержка компании ООО «ПСК Фарма».

© Айсанов З.Р., Илюшин Д.Ю., 2025

Для цитирования: Айсанов З.Р., Илюшин Д.Ю. Фиксированные комбинации бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких: фокус — на индакатерол / гликопирроний. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 577–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-577-586

Fixed-dose bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol/ glycopyrronium

Zaurbek R. Aisanov¹, Denis Yu. Ilyushin² ✉

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 Limited Liability Company “PSK Pharma”: ul. Programmistov 5, build. 1, Moscow region, Dubna, 141983, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease involving persistent airflow limitation and a chronic inflammatory response of the airways. Recent clinical guidelines emphasize the importance of bronchodilators as the primary pharmacological treatment for COPD. **The aim** this review was to examine the evolution of therapeutic approaches to COPD treatment, focusing particularly on the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (FCIG). **Methods.** Clinical trials evaluating the efficacy and safety of FCIG compared to monotherapy and other

combination drugs were analyzed. The review discusses the synergistic mechanisms of long-acting beta-2 agonists (LABA) and long-acting anticholinergic drugs (LAMA), as well as the potential benefits of their simultaneous use. The review pays special attention to the effect of the fixed-dose combination on lung functional parameters, exacerbation frequency, and patients' quality of life, as well as its application in different clinical situations. **Results.** The results of the analysis indicate significant clinical advantages of a fixed combination of FCIG in the treatment of patients with COPD of moderate to severe severity of bronchial obstruction. Results from an international, multicenter, randomized, open-label, comparative clinical trial evaluating the efficacy and safety of the generic combination of glycopyrronium bromide and indacaterol — drug Respihale® (PSK Pharma LLC, Russia) versus the branded drug Ultibro® Breezhaler® (Novartis Pharma AG, Switzerland) in patients with moderate COPD are also presented. **Conclusion.** The fixed-dose indacaterol-glycopyrronium combination is a highly effective therapeutic option for patients with COPD, providing significant advantages over LAMA or LABA monotherapy, and in some clinical situations, compared with the LABA/ICS combination. To date, the first domestic dual bronchodilator containing glycopyrronium bromide and indacaterol has appeared on the market — the drug Respihale® (PSK Pharma LLC, Russia). The conducted clinical equivalence study confirmed non-inferiority and comparable safety of the reproduced drug in patients with moderate COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, combined bronchodilators, glycopyrronium bromide + indacaterol, Respihale®.

Conflict of interests. Aisanov Z.R. announces receipt of royalties for scientific consulting services and lectures from the companies Astra Zeneka, Novartis, PSK Pharma LLC, Zambon Pharma, and Chiesi Pharmaceuticals. Ilyushin D.Y. is an employee of LLC PSK Pharma.

Funding. The information support of PSK Pharma LLC was used during the preparation and publication of the article.

© Aisanov Z.R., Ilyushin D.Yu., 2025

For citation: Aisanov Z.R., Ilyushin D.Yu. Fixed-dose bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol/glycopyrronium. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 577–586 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-577-586

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 3-е место в структуре причин смертности, унося ежегодно > 3 млн жизней [1]. ХОБЛ характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока, которое обычно сопровождается усилением хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легких на действие патогенных частиц или газов [2].

Патофизиологические процессы при ХОБЛ многогранны и включают в себя воспаление, оксидативный стресс, дисбаланс протеаз-антипротеаз, а также структурные изменения в дыхательных путях, приводящие к их ремоделированию. Эти изменения клинически проявляются в виде одышки, хронического кашля, продукции мокроты и прогрессирующего снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН). С течением времени заболевание приобретает системный характер, затрагивая сердечно-сосудистую систему, метаболические процессы, костно-мышечный аппарат и психический статус пациента [3].

Терапевтические стратегии при ХОБЛ эволюционировали от симптоматического лечения к более комплексному подходу, направленному на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение обострений и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. Согласно современным клиническим рекомендациям, бронходилататоры являются «краеугольным камнем» фармакологического лечения ХОБЛ [1, 2], при этом монотерапия длительно действующими бронходилататорами не всегда обеспечивает достаточный контроль над симптомами, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания.

В последнее десятилетие было убедительно продемонстрировано, что комбинация длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) обеспечивает более выраженную бронходилатацию по сравнению с монотерапией. Фармакологическое обоснование такого подхода заключается в комплементарных механизмах действия препаратов этих классов. ДДБА

активируют β_2 -адренорецепторы, приводя к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов через увеличение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата. ДДАХП блокируют мускариновые рецепторы, препятствуя сокращению гладкой мускулатуры бронхов, опосредованному парасимпатической нервной системой (рис. 1) [4].

Фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний (ФКИГ) представляет собой одно из наиболее изученных сочетаний ДДБА / ДДАХП в одном ингаляторе. Индакатерол является ДДБА с быстрым началом действия и продолжительностью эффекта до 24 ч, а гликопирроний — ДДАХП также с 24-часовым действием. Данная комбинация была одобрена для лечения ХОБЛ на основании результатов масштабной программы клинических исследований, благодаря которым продемонстрировано ее превосходство над монокомпонентами и другими терапевтическими опциями.

Целью данной работы явилась ретроспективная критическая оценка имеющихся данных о ФКИГ в контексте современных представлений о фармакотерапии ХОБЛ, а также выделение особой роли этой комбинации в клинической практике.

Фармакологические основы комбинированной терапии длительно действующим β_2 -агонистом адренорецепторов / длительно действующим антихолинергическим препаратом

Рациональность комбинирования ДДБА и ДДАХП основывается на их различных, но взаимодополняющих механизмах действия. β_2 -Адренорецепторы, активируемые ДДБА, преимущественно локализованы в дистальных отделах дыхательных путей, тогда как мускариновые рецепторы, блокируемые ДДАХП, в большей степени представлены в проксимальных бронхах. Это обеспечивает более равномерную бронходилатацию по всему бронхиальному дереву при комбинированном применении препаратов этих классов [5].

Экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном синергизме между ДДБА и ДДАХП на

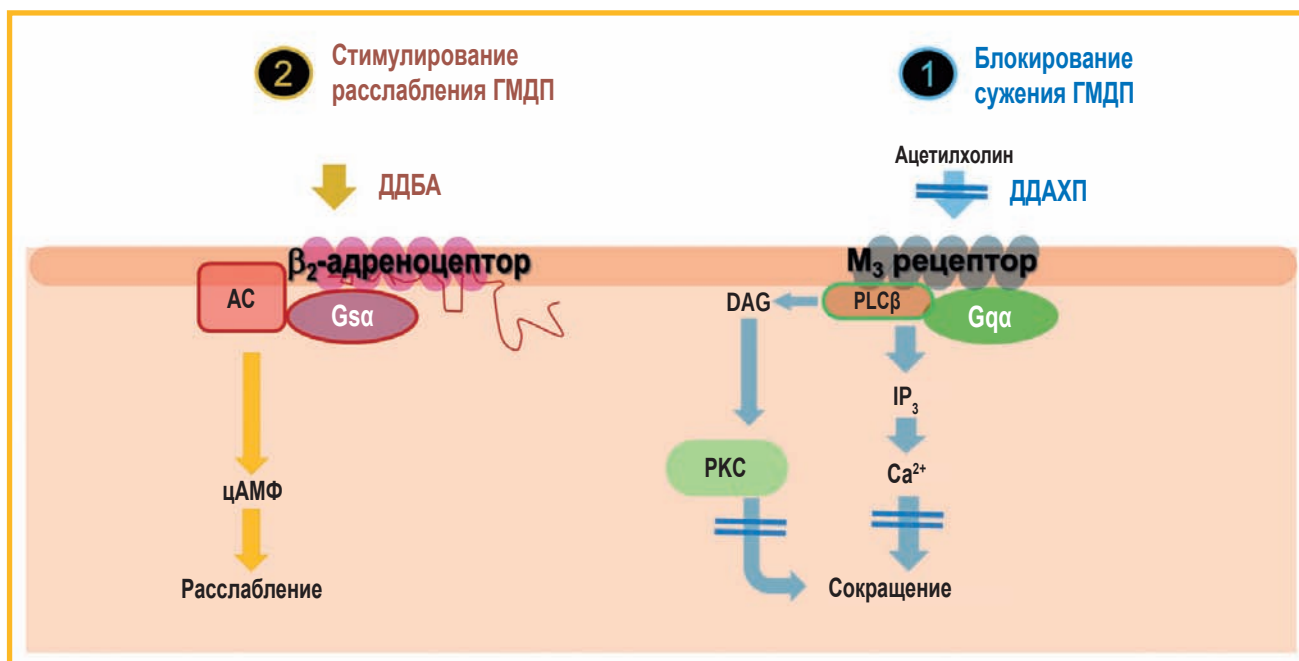


Рис. 1. Механизмы взаимодействия длительно действующего антихолинергического препарата и длительно действующего β_2 -агониста адrenoрецепторов

Примечание: ГМДП — гладкая мускулатура дыхательных путей; ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист адrenoрецепторов; ДДАХП — длительно действующий антихолинергический препарат; АС — ацетилхолин; цАМФ — циклический аденозин-монофосфат; DAG — диацилглицерол; PKC — протеинкиназа-С; IP_3 — инозитол-1, 4, 5-трифосфат; PIP2 — Фосфатидилинозитол- 4, 5-бисфосфонат.

Figure 1. Mechanisms of interaction between a long-acting anticholinergic drug and a long-acting β_2 -adrenergic agonist

молекулярном уровне. Активация β_2 -адренорецепторов может модулировать высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний, а блокада M_3 -мускариновых рецепторов может усиливать бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов. Более того, между сигнальными путями β_2 -адренорецепторов и мускариновых рецепторов существуют перекрестные взаимодействия на уровне вторичных мессенджеров и ионных каналов (рис. 2) [6].

Индакатерол, входящий в состав ФКИГ, является ультрадлительно действующим β_2 -агонистом с высокой внутренней активностью (полным агонистом). По сравнению с другими ДДБА, индакатерол характеризуется более быстрым началом действия, сопоставимым с действием короткодействующих β_2 -агонистов, что позволяет обеспечить облегчение симптомов уже через несколько минут после ингаляции. Его продолжительный эффект обусловлен высокой липофильностью, обеспечивающей длительное удержание молекулы в клеточной мембране, а также формированием стабильного комплекса с β_2 -адренорецептором [7].

Гликопирроний, будучи ДДАХП, преимущественно блокирует M_3 -мускариновые рецепторы, ответственные за бронхоконстрикцию. Он характеризуется быстрым началом действия и более продолжительным эффектом по сравнению с ипратропием. Благодаря селективности в отношении M_3 -рецепторов продемонстрирован благоприятный профиль безопасности гликопиррония с минимальными системными антихолинергическими эффектами [8].

При сочетании индакатерола и гликопиррония в одном ингаляторе не только обеспечиваются фармакодинамические преимущества, но и улучшается

приверженность пациентов терапии. Однократный режим дозирования в течение 1 суток значительно упрощает схему лечения, особенно для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, принимающих множество лекарственных препаратов [9].

Клиническая эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний

По результатам реализации масштабной программы клинических исследований IGNITE, включающей в себя 12 исследований с участием > 11 000 пациентов с ХОБЛ, представлены убедительные доказательства эффективности и безопасности ФКИГ. По данным ключевых исследований этой программы — ILLUMINATE, SHINE, SPARK, BLAZE, BRIGHT и LANTERN — оценивались различные аспекты действия ФКИГ по сравнению с монотерапией ДДБА, ДДАХП, комбинацией ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и плацебо [10–15].

По данным исследования ILLUMINATE проводилось сравнение применения ФКИГ и комбинации салметерол / флутиказон у пациентов с ХОБЛ без частых обострений. Продemonстрировано превосходство ФКИГ в улучшении легочной функции: через 26 нед. терапии разница показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составила 103 мл в пользу ФКИГ. Кроме того, у пациентов, получавших ФКИГ, отмечено более выраженное уменьшение одышки по шкале транзитного индекса одышки (TDI) и лучшее КЖ, оцененное по респираторному вопросу госпитализации Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) [10].

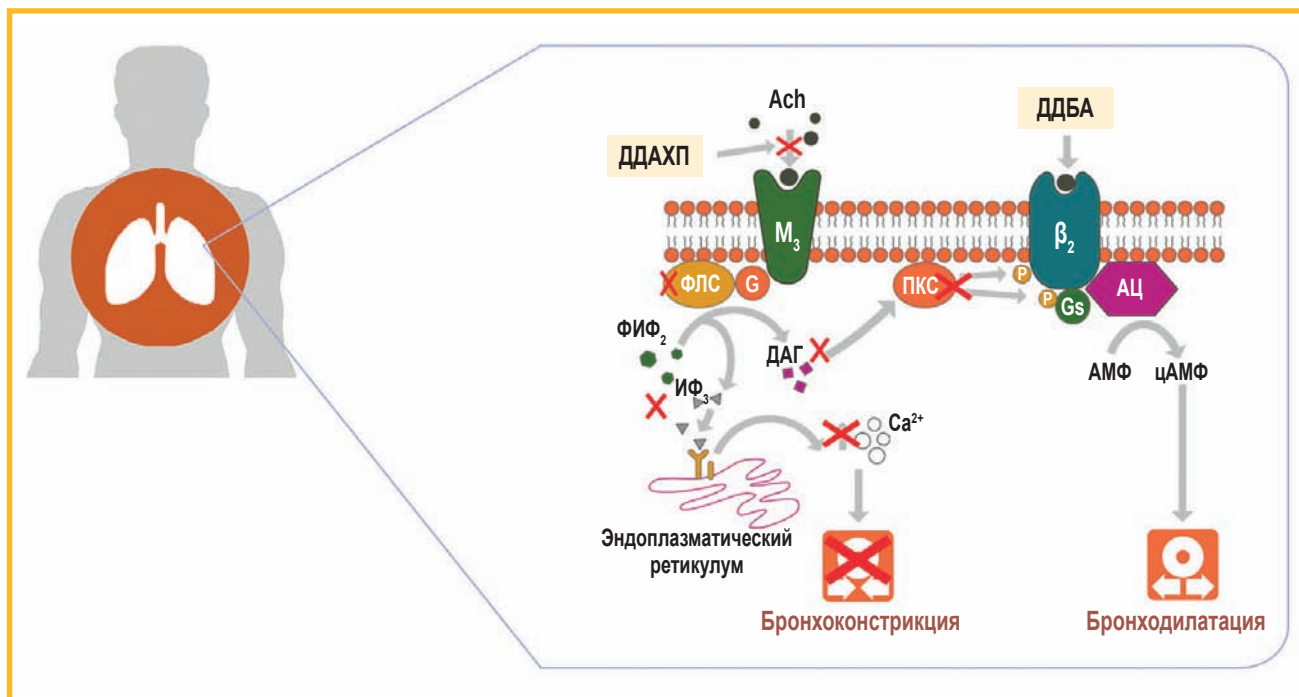


Рис. 2. Взаимодополняющие механизмы действия длительно действующего антихолинергического препарата и длительно действующего β_2 -агониста адренорецепторов, обеспечивающие максимальную бронходилатацию

Примечание: ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов; АЦ — аденилициклаза; АСh — ацетилхолин; АМФ — аденозинмонофосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ДАГ — диацилглицерол; Gq — Gq-белок; Gs — стимулирующий G-белок; PKC — протеинкиназа C; ФИФ₂ — фосфотидаинозитол-дифосфат.

Figure 2. Complementary mechanisms of action of a long-acting anticholinergic drug and a long-acting β_2 -adrenergic agonist providing maximal bronchodilation

По данным исследования SHINE, включавшего > 2 100 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени, эффективность ФКИГ сравнивалась с монотерапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо. Через 26 нед. терапии ФКИГ было обеспечено статистически и клинически значимое увеличение ОФВ₁ на 70–80 мл по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП. Важно отметить, что улучшение легочной функции сопровождалось значимым снижением потребности в препаратах неотложной помощи и улучшением клинических исходов [11].

Особый интерес представляют результаты исследования SPARK, по оценке влияния ФКИГ на частоту обострений ХОБЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания и наличием обострений в анамнезе. По сравнению с монотерапией гликопирронием при назначении ФКИГ отмечено снижение частоты всех обострений на 15 %, а среднетяжелых и тяжелых обострений — на 12 % (рис. 3). Эти данные имеют важное клиническое значение, поскольку обострения ХОБЛ ассоциированы с ускоренным снижением легочной функции, ухудшением КЖ и повышенным риском смерти [12].

По данным исследования BLAZE изучалось влияние ФКИГ на гиперинфляцию легких и одышку при физической нагрузке. Показано, что при назначении ФКИГ значительно увеличивалась емкость вдоха как в покое, так и при физической нагрузке, по сравнению с таковой при приеме плацебо и тиотропия бромидом. Это коррелировало с уменьшением одышки и улучшением ТФН [13].

По результатам исследования BRIGHT оценивалось влияние ФКИГ на ТФН с использованием эргоспирометрии. Продemonстрировано увеличение времени выносливости при выполнении субмаксимальной физической нагрузки на 60 с по сравнению с плацебо и на 20 с — по сравнению с тиотропия бромидом. Эти результаты имеют важное значение для косвенного подтверждения влияния комбинации бронхолитических препаратов на повседневную активность пациентов с ХОБЛ, поскольку снижение ТФН является одним из ключевых факторов, ограничивающих КЖ [14].

По данным исследования LANTERN сравнивалась эффективность ФКИГ и салметерола / флутиказона у пациентов с ХОБЛ и риском обострений. Продemonстрировано превосходство ФКИГ не только в улучшении легочной функции, но и в снижении частоты обострений на 31 % по сравнению с таковыми при терапии салметеролом / флутиказоном. Этот результат особенно важен в контексте современных представлений о роли иГКС при терапии ХОБЛ и рисках, связанных с их длительным применением [15].

Результаты указанных исследований были подтверждены в реальной клинической практике. По данным наблюдательного исследования POWER ($n > 3\ 200$) у пациентов с ХОБЛ, получавших ФКИГ в условиях повседневной клинической практики, продemonстрировано значимое улучшение функции легких, уменьшение симптомов и снижение частоты обострений через 6 мес. терапии. Более 60 % пациентов были переведены на ФКИГ с предшествующей

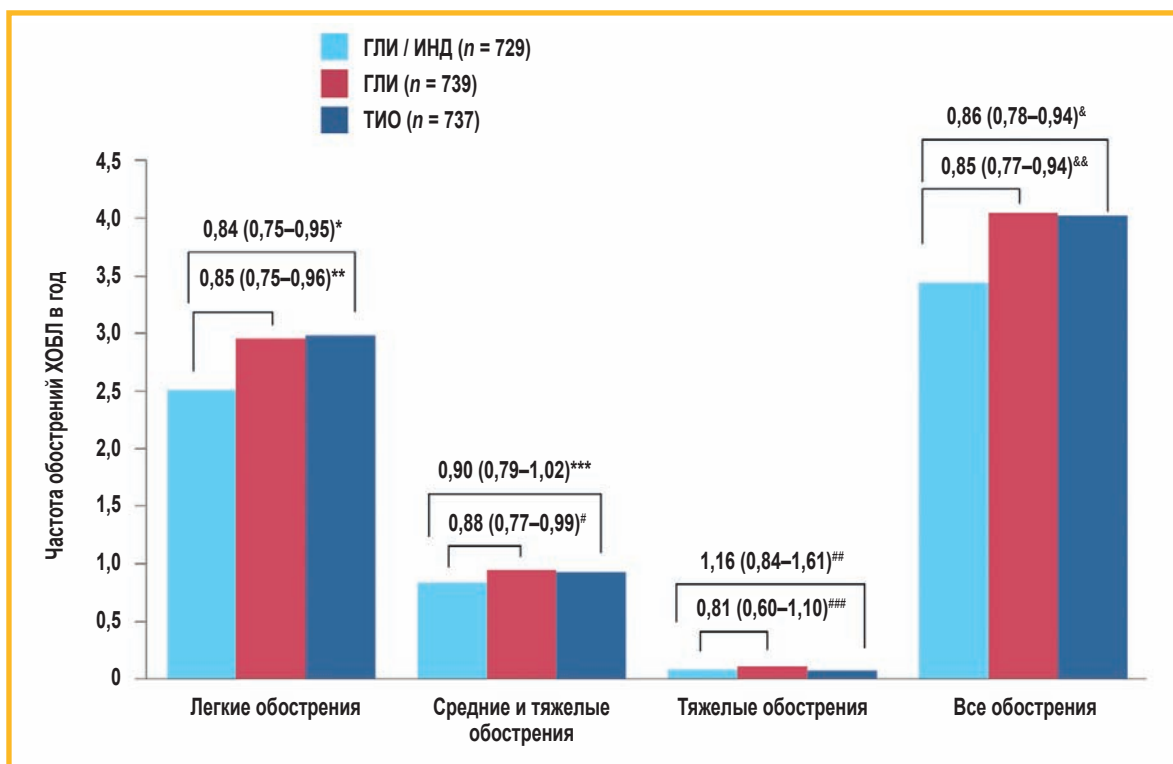


Рис. 3. Влияние фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (гликопирроний / индакатерол) по сравнению с монотерапией гликопирронием и тиотропия бромидом на обострения хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Примечание: ГЛИ – гликопиррония бромид; ИНД – индакатерол; ТИО – тиотропия бромид; * – $p = 0,0052$; ** – $p = 0,0072$; *** – $p = 0,096$; # – $p = 0,038$; ## – $p = 0,36$; ### – $p = 0,18$; & – $p = 0,0017$; && – $p = 0,0012$.

Figure 3. Effect of the fixed combination of indacaterol/glycopyrronium (glycopyrronium/indacaterol) versus glycopyrronium and tiotropium bromide monotherapy on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity.

Note: *, $p = 0.0052$; **, $p = 0.0072$; ***, $p = 0.096$; #, $p = 0.038$; ##, $p = 0.36$; ###, $p = 0.18$; &, $p = 0.0017$; &&, $p = 0.0012$.

терапии, включавшей иГКС, что свидетельствует о возможности успешной деэскалации терапии [16].

Безопасность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний

Вопросы безопасности имеют первостепенное значение при длительной терапии хронических заболеваний, таких как ХОБЛ. По результатам всех клинических исследований программы IGNITE продемонстрирован благоприятный профиль безопасности ФКИГ.

По данным метаанализа, объединившего 11 рандомизированных клинических исследований с участием пациентов с ХОБЛ ($n = 9\,966$), значимых различий в частоте серьезных нежелательных явлений (НЯ) между ФКИГ и активными сравниваемыми препаратами или плацебо не выявлено. Частота сердечно-сосудистых событий, вызывающих особую озабоченность при применении бронходилататоров, была сопоставима с таковой в группах сравнения [17].

Повышенного риска НЯ при применении ФКИГ не выявлено и по результатам анализа безопасности в специфических популяциях пациентов с ХОБЛ, включая пожилых лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной недостаточностью. Это имеет важное значение, учитывая высокую распространенность коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ [18].

В отличие от комбинаций, включающих иГКС, применение ФКИГ не ассоциировано с повышенным риском пневмонии. В исследовании FLAME частота пневмоний была на 19 % ниже в группе ФКИГ по сравнению с таковой при терапии салметеролом / флутиказоном. Этот результат согласуется с данными других исследований, свидетельствующих о повышенном риске пневмонии при длительном применении иГКС у пациентов с ХОБЛ [19].

НЯ, наиболее часто регистрируемые при применении ФКИГ, включали ХОБЛ, назофарингит и кашель. Эти явления, как правило, были легкой или умеренной степени и не приводили к прекращению терапии. Частота типичных антихолинергических побочных эффектов, таких как сухость во рту, задержка мочи и запор, была низкой и сопоставимой с монотерапией ДДАХП [20].

Место фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний в терапии хронической обструктивной болезни легких

В современных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ, включая Глобальную инициативу по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2025), комбинации ДДБА / ДДАХП позиционируются как предпочтительная опция для пациентов с выраженными симптомами, независимо от риска обострений. Для пациентов

с историей обострений в качестве одной из опций первой линии терапии рекомендуется также назначение комбинации ДДБА / ДДАХП.

По результатам исследования FLAME при сравнении ФКИГ с салметеролом / флутиказоном у пациентов с ХОБЛ и историей обострений показано превосходство ФКИГ в предотвращении обострений — снижение частоты всех обострений на 11 %, а тяжелых обострений — на 17 % (рис. 4). Эти данные привели к пересмотру парадигмы лечения ХОБЛ, в которой иГКС традиционно рассматривались как неотъемлемый компонент терапии у пациентов с высоким риском обострений [19].

Стратегия деэскалации терапии, предполагающая отмену иГКС у пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию ДДБА / ДДАХП / иГКС при отсутствии четких показаний к применению иГКС, является другой областью, где показана эффективность ФКИГ. Так, по результатам исследования SUNSET у пациентов, переведенных с тройной терапии на ФКИГ, не установлено клинически значимого ухудшения легочной функции или увеличения частоты обострений, за исключением подгруппы пациентов с эозинофилией крови > 300 кл. / мкл [21].

Одной из важных характеристик ФКИГ является быстрое начало действия, что обеспечивает облегчение симптомов уже через несколько минут после ингаляции. Это может иметь особое значение для пациентов, испытывающих утренние симптомы ХОБЛ, которые часто наиболее выражены и существенно влияют на КЖ [22].

Простота применения ФКИГ обусловлена однократной ингаляцией в сутки через капсульное ин-

галяционное устройство, способствующее высокой приверженности и обучению, а также контролю над техникой ингаляции за счет биологической обратной связи. Известно, что низкая приверженность ингаляционной терапии является серьезной проблемой при лечении ХОБЛ и ассоциирована с ухудшением контроля над симптомами, повышенным риском обострений и госпитализаций, а также увеличением экономических затрат [23].

Результаты исследования новой фиксированной комбинации гликопиррония бромид и индакатерола в Российской Федерации

Разработка новых непатентованных лекарственных препаратов представляет собой стратегически важное направление развития фармацевтической отрасли. Благодаря этому направлению обеспечиваются значительные экономические и социальные преимущества для системы здравоохранения. Снижение стоимости терапии на 60–80 % по сравнению с оригинальными препаратами делает лечение доступным для широких слоев населения [24]. При усиливающейся конкуренции среди производителей генериков стимулируется внедрение инновационных технологий производства и систем доставки лекарственных веществ. Особый интерес представляет появление новых лекарственных форм, при производстве которых используются новейшие технологии, обеспечивающие лучшую биодоступность и комплаентность. Оптимизация фармакокинетических свойств непатентованных препаратов позволяет повысить эффективность и безопасность терапии [25]. Немаловажно отметить, что развитие производства генериков способствует укреплению фармацевтической независимости государства и созданию новых рабочих мест в наукоемком секторе экономики.

С целью регистрации в Российской Федерации воспроизведенной комбинации, содержащей гликопиррония бромид + индакатерол (50 + 110 мкг), на территории Индии и Российской Федерации проводилось клиническое международное открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы эффективности и безопасности препаратов гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг — препарат Респихейл® (ООО «ПСК Фарма», Россия) и Ультибро® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) с участием пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести бронхиальной обструкции ($n = 300$) в возрасте 40–70 лет; 30 пациентов были набраны в России, 270 — в Индии [26]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, у всех установлен диагноз ХОБЛ, бронхиальная обструкция соответствовала средней степени тяжести согласно критериям GOLD (2019) — ОФВ₁ после приема бронхолитических препаратов составлял 50–80 %_{долж.}; соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ составляло < 70 %; по шкале оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ — CAT)) ≥ 10 баллов; количество обострений в год — 0–1.

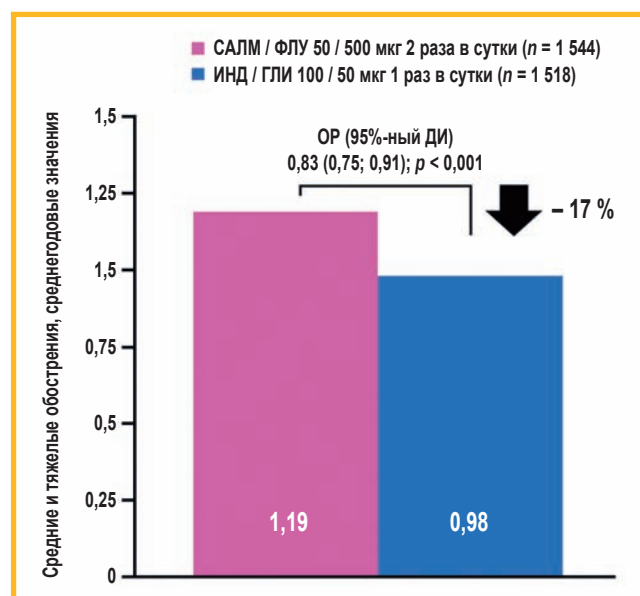


Рис. 4. Влияние фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний и салметерол / флутиказон на снижение уровня среднетяжелых и тяжелых обострений [18]

Примечание: САЛМ — салметерол; ФЛУ — флутиказон; ГЛИ — гликопиррония бромид; ИНД — индакатерол; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Figure 4. Effect of fixed-dose combinations of indacaterol / glycopyrronium and salmeterol / fluticasone on reducing the incidence of moderate to severe exacerbations [18]

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 2 группы терапии:

- исследуемый препарат: гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг;
- препарат сравнения: Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций 50 + 110 мкг.

Препараты применялись по 1 ингаляции с помощью ингалятора, 1 капсула в сутки в одно и то же время на протяжении 84 дней. Длительность участия пациента в исследовании составляла ≤ 102 дней. В качестве первичной конечной точки оценивалась величина изменения показателя ОФВ₁ на Визите 4 (разница значений ОФВ₁, измеренных до и через 3 ч после ингаляции). В качестве вторичных конечных точек оценивались динамика показателя ОФВ₁ к Визитам 2, 3 и 4, абсолютного показателя пиковой скорости выдоха, суммарного балла по шкале САТ, степени тяжести одышки по шкале MRC, изменение показателей КЖ по опроснику SGRQ, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах, а также частота обострений.

Результаты

По результатам оценки первичной конечной точки была принята альтернативная гипотеза о меньшей эффективности исследуемого препарата в сравнении с референтным ($p = 0,510$; тест Манна–Уитни). Для группы пациентов, получавших гликопиррония бромид + индакатерол, медиана (I–III квартили) составила –240 (–360 – (–105)) мл, для группы пациентов, получавших Ультибро® Бризхалер®, – (–230) (–360 – (–80)) мл (рис. 5); 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для средней разности показателя первичной конечной точки содержал 0, что свидетельствует об отсутствии значимой разницы между группами. Левая граница 95%-ного ДИ составила –51,11, что не пре-

вышало заранее установленную границу наименьшей эффективности –170 мл.

По результатам анализа вторичных конечных точек показаны значимые положительные изменения в обеих группах по сравнению с исходным уровнем, при этом статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. Медиана ОФВ₁ увеличилась с 2 200 мл на Визите 0 до 2 940 мл на Визите 4 в обеих группах. Показатель пиковой скорости выдоха возрос с 195 до 385 л / мин. Отмечалось снижение показателя по шкале САТ с 10 до 6 баллов.

Значительное улучшение наблюдалось в отношении степени тяжести одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании (*Medical Research Council* – MRC). К Визиту 4 доля пациентов с отсутствием одышки (0–1 балл по шкале MRC) увеличилась с 0 до 23,33 % в группе получавших гликопиррония бромид + индакатерол и с 0 до 24,67 % – в группе получавших Ультибро® Бризхалер®. Доля пациентов с тяжелой одышкой (3–4 балла по шкале MRC) сократилась с 6,67 до 0 % в обеих группах.

Профиль безопасности обоих препаратов был сопоставим. Всего зарегистрировано 466 НЯ (по 233 (50 %) НЯ в каждой группе). Все НЯ были легкой степени тяжести и разрешились без последствий. Серьезных НЯ не зарегистрировано. Пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ, не выявлено.

Обсуждение

По результатам исследования подтверждена меньшая эффективность воспроизведенного препарата гликопиррония бромид + индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг по сравнению с оригинальным препаратом Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести.

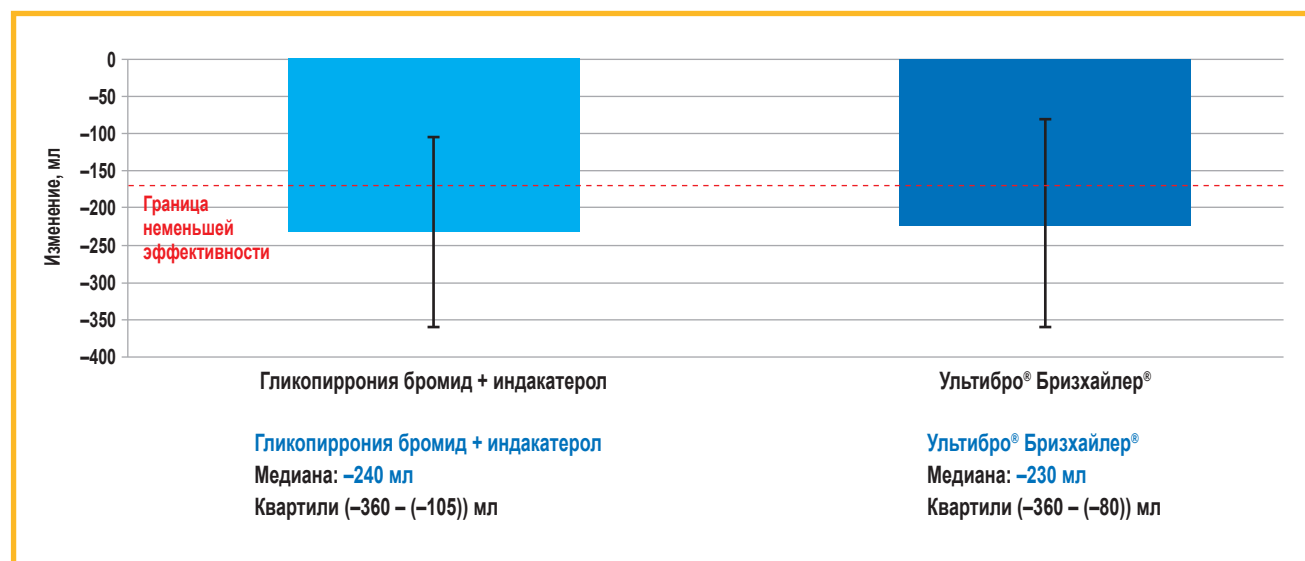


Рис. 5. Изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на визите 4 (разница значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, измеренных до и через 3 ч после ингаляции) при применении сравниваемых препаратов [26]

Figure 5. Changes in forced expiratory volume in 1 second at visit 4 (the difference in forced expiratory volume in 1 second measured before and 3 hours after inhalation) when using the compared drugs [26]

При статистическом анализе значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям эффективности и безопасности не выявлено, что свидетельствует о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения. Полученные результаты подтверждают возможность применения воспроизведенной комбинации гликопиррония бромид + индакатерол в клинической практике для лечения пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести [26].

Заключение

Фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний (Респихейл®) представляет собой высокоэффективную терапевтическую опцию для пациентов с ХОБЛ, обеспечивающую значимые преимущества по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП, а в ряде клинических ситуаций — и по сравнению с комбинацией ДДБА / иГКС. По данным многочисленных клинических исследований убедительно продемонстрировано улучшение легочной функции, уменьшение симптомов, снижение частоты обострений и улучшение КЖ на фоне терапии ФКИГ.

Благоприятный профиль безопасности, включая отсутствие повышенного риска пневмонии по сравнению с комбинациями, содержащими иГКС, делает ФКИГ препаратом оптимального выбора для широкого круга пациентов с ХОБЛ, включая лиц с сопутствующими заболеваниями.

Эволюция взглядов на роль препаратов различных классов в терапии ХОБЛ отражена в современных клинических рекомендациях, по данным которых комбинация ДДБА / ДДАХП рассматриваются как основная опция для многих пациентов с ХОБЛ. Значительный вклад в формирование этой позиции внесли результаты клинических исследований именно ФКИГ.

Вероятным направлением будущих исследований может быть дальнейшее изучение роли ФКИГ в лечении различных фенотипов ХОБЛ, а также оценке долгосрочного влияния этой комбинации на прогрессирование заболевания и выживаемость пациентов.

Список сокращений

АС — ацетилхолин
АМФ — аденозинмонофосфат
АЦ — аденилилциклаза
ГЛИ — гликопиррония бромид
ГМДП — гладкая мускулатура дыхательных путей
ДАГ — диацилглицерол
ДДАХП — длительно действующий анитихолинергический препарат
ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов
ДИ — доверительный интервал
иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИНД — индакатерол
КЖ — качество жизни
НЯ — нежелательные явления

ОР — относительный риск
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПКС — протеинкиназа С
САЛМ — салметерол
ТИО — тиотропия бромид
ТФН — толерантности к физической нагрузке
ФИФ₂ — фосфотидилинозитол-дифосфат
ФКИГ — фиксированная комбинация индакатерол / гликопирроний
ФЛУ — флутиказон
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ — циклический аденозин-монофосфат
ACh — ацетилхолин
CAT (*COPD Assessment Test*[™]) — оценочный тест по ХОБЛ
DAG — диацилглицерол
GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) — Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ
Gq — Gq-белок
Gs — стимулирующий G-белок
IP3 — инозитол-1, 4, 5-трифосфат
MRC (*Medical Research Council*) — тест по оценке степени тяжести одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании
PIP2 — Фосфатидилинозитол-4, 5-бифосфонат
PKC — протеинкиназа-С
SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) — респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3?ysclid=mcvlfuacih806855093
3. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
4. Montuschi P., Malerba M., Santini G., Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (12): 1928–1935. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.004.
5. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696. DOI: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
7. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
8. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 49. DOI: 10.1186/1465-9921-14-49.
9. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.

10. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
11. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
13. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
14. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
15. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
16. Kaplan A., Chapman K.R., Anees S.M. et al. Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 249–260. DOI: 10.2147/COPD.S185485.
17. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
18. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD.* 2010; 7 (6): 418–427. DOI: 10.3109/15412555.2010.528812.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Investigators. indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
20. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
21. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
22. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
23. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009; 64 (11): 939–943. DOI: 10.1136/thx.2009.113662.
24. Miller S. Generic drugs: a treatment for high-cost health care. *Mo Med.* 2020; 117 (1): 12–13. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7023936/>
25. Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология.* 2012; (3): 115–119. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/92>
26. Международное, открытое, рандомизированное, сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Гликопиррония бромид + Индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (ООО ПСК Фарма, Россия) и Ультибро® Бризхалер®, капсулы с порошком для ингаляций, 50 + 110 мкг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у пациентов с ХОБЛ. Протокол GLIND-3/20 реестра клинических исследований. 2020. Доступно на: <https://grsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/11111>

Поступила: 14.05.25
Принята к печати: 01.07.25

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Chronic obstructive pulmonary disease]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/603_3?ysclid=mcvlfuacih806855093 (in Russian).
3. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
4. Montuschi P., Malerba M., Santini G., Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (12): 1928–1935. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.08.004.
5. Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696. DOI: 10.1164/rccm.201209-1739PP.
6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
7. Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002.
8. Tashkin D.P., Ferguson G.T. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2013; 14 (1): 49. DOI: 10.1186/1465-9921-14-49.
9. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (11): 855–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30368-0.
10. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
11. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
13. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
14. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
15. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. LANTERN Investigators. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
16. Kaplan A., Chapman K.R., Anees S.M. et al. Real-life effectiveness of indacaterol-glycopyrronium after switching from tiotropium or salmeterol/fluticasone therapy in patients with symptomatic COPD: the POWER study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 249–260. DOI: 10.2147/COPD.S185485.

17. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
18. Van de Maele B., Fabbri L.M., Martin C. et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD*. 2010; 7 (6): 418–427. DOI: 10.3109/15412555.2010.528812.
19. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Investigators. indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
20. Oba Y., Sarva S.T., Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (1): 15–25. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206732.
21. Chapman K.R., Hurst J.R., Frent S.M. et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (3): 329–339. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC.
22. Price D., West D., Brusselle G. et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904. DOI: 10.2147/COPD.S62750.
23. Vestbo J., Anderson J.A., Calverley P.M. et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64 (11): 939–943. DOI: 10.1136/thx.2009.113662.
24. Miller S. Generic drugs: a treatment for high-cost health care. *Mo Med*. 2020; 117 (1): 12–13. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7023936/>
25. Zyryanov S.K., Aisanov Z.R. [Generic inhaled drugs: how to evaluate their properties?]. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 115–119. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/92> (in Russian).
26. [International, open-label, randomized, comparative study of the efficacy and safety of Glycopyrronium bromide + Indacaterol, inhalation powder capsules, 50 + 110 μ g (PSK Pharma LLC, Russia) and Ultibro® Breezhaler®, inhalation powder capsules, 50 + 110 μ g (Novartis Pharma AG, Switzerland) in patients with COPD]. Protocol GLIND-3/20 of the clinical trial registry. 2020. Available at: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrial/11111> (in Russian).

Received: May 14, 2025

Accepted for publication: July 01, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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» Министрства 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 for the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov

Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Илюшин Денис Юрьевич — врач-пульмонолог, медицинский советник респираторного направления Общества с ограниченной ответственностью «ПСК Фарма»; тел.: (499) 400-16-99; e-mail: medadv@rusbiopharm.ru
Denis Yu. Ilyushin, Pulmonologist; Medical Adviser for the Respiratory Department, PSK Pharma Limited Liability Company; tel.: (499) 400-16-99; e-mail: medadv@rusbiopharm.ru

Участие авторов

Айсанов З.Р. — концепция и дизайн статьи, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи (80 %)

Илюшин Д.Ю. — работа с данными исследования клинической эквивалентности препаратов Ультибро Бризхейлер и Респихейл, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (20 %) Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Aisanov Z.R. — concept and design of the article, writing the text, approval of the final version of the article (80%)

Ilyushin D.Yu. — processing data from the study of the clinical equivalence of Ultibro Breezhaler and Respihale drugs, writing and editing the text, approval of the final version of the article (20%)

Both 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.

Респихейл®

гликопиррония бромид /индакатерол, капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг+110 мкг/доза №30



Респихейл® – первый российский
двойной бронхолитик*

**НЕТ СИМПТОМОВ –
НЕТ ОБОСТРЕНИЯМ****



* <https://grls.rosminzdrav.ru/>

** Zider A.D. et al.: Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: A meta-regression Analysis//CHEST; 2017; May 5.

Инструкция по медицинскому применению препарата Респихейл® ЛП №(000664)-(PF-RU) от 18.03.2025.

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

141983, Московская обл. г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1-6, тел.: +7 (499) 400 1699, факс: +7 (496) 218 1919

На правах рекламы



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Профессиональное развитие медицинских работников (врачей, медицинских сестер)

В.М.Мишарин , П.А.Никитин

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

Резюме

В условиях стремительного развития технологий и изменения стандартов медицинской помощи профессиональное развитие врачей и медицинских сестер становится ключевым фактором качества здравоохранения. **Целью** публикации явились демонстрация опыта и анализ статистических данных по участию медицинского персонала Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России в программах непрерывного профессионального развития. **Заключение.** Определены барьеры и драйверы обучения, даны рекомендации по оптимизации системы профессионального развития на уровне отдельно взятой медицинской организации.

Ключевые слова: профессиональное развитие, непрерывное медицинское образование, наставничество, выгорание.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Мишарин В.М., Никитин П.А., 2025

Для цитирования: Мишарин В.М., Никитин П.А. Профессиональное развитие медицинских работников (врачей, медицинских сестер). *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 588–591. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-588-591

Advancing the professional competencies of healthcare professionals: a focus on physicians and nurses

Viktor M. Misharin , Paul A. Nikitin

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

In the context of rapid technological advancement and evolving standards of medical care, the professional development of physicians and nurses has become a key factor in ensuring the quality of healthcare services. **The aim** of the article was to demonstrate the experience and analysis of statistical data on participation in continuing professional development (CPD) programs by the staff of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. **Conclusion.** The study identifies key barriers and enabling factors affecting the learning and offers practical recommendations for optimizing professional development systems at the institutional level.

Key words: professional development, continuing medical education, physicians, nurses, mentoring, burnout.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflict of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

© Misharin V.M., Nikitin P.A., 2025

For citation: Misharin V.M., Nikitin P.A. Advancing the professional competencies of healthcare professionals: a focus on physicians and nurses. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 588–591 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-588-591

Современная медицина предъявляет все более высокие требования к уровню профессиональной подготовки и постоянному развитию медицинского персонала [1]. Врачам и медицинским сестрам необходимо не только овладевать новыми технологиями, но и развивать коммуникативные, этические и управленческие навыки [2]. В этих условиях непрерывное профессиональное развитие (*Continuing Professional Development* — CPD) становится важнейшим инструментом поддержания и повышения компетентности специалистов [3, 4]. В Российской Федерации с момента активного внедрения в 2017 г.

основой для профессионального развития медицинских работников служит непрерывное медицинское образование (НМО) (*Continuing Medical Education* — CME) — форма, представляющая собой образовательный процесс, с помощью которого медицинские работники обновляют свои знания и практические навыки. Однако реализация CPD / CME-программ сталкивается с рядом преград — от нехватки времени до отсутствия мотивации и поддержки со стороны руководства [5].

В работе проанализирован уровень участия медицинского персонала Федерального государственного

бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) в НМО и выявлены факторы, оказывающие влияние на эффективность профессионального развития. Особое внимание уделено кадровой политике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, в котором на момент написания статьи трудятся 403 специалиста, включая 91 врача и 197 медицинских сестер. Кадры для работы в институте привлекались со всей страны — от Ханты-Мансийска до Санкт-Петербурга, что подчеркивает значимость гибкой и адаптивной модели профессионального роста.

Задачи исследования:

- анализ статистики участия в НМО в 2023–2024 гг.;
- оценка уровня удовлетворенности медицинского персонала программами обучения;
- выявление основных барьеров и мотивирующих факторов участия в НМО.

Целью исследования явилась оценка участия врачей и медицинских сестер в программах НМО ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и выявление факторов, способствующих или препятствующих эффективному профессиональному развитию.

Материалы и методы

В исследовании использованы статистические данные по участию медицинского персонала ФГБУ «Научно-исследовательского института пульмонологии» ФМБА России в программах повышения квалификации за 2023–2024 гг. Проведен анкетный опрос 37 врачей и 58 медицинских сестер. В анкету вошли вопросы о частоте участия в обучении, формате программ, удовлетворенности, препятствиях и ожиданиях от НМО. Результаты обработаны с использованием методов описательной статистики. Использованы внутренние данные ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Результаты

По данным ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, в программах НМО в 2023 г. приняли участие 86 % врачей и 74 % медицинских сестер; в 2024 г. — 98 % врачей и 91 % медицинских сестер (табл. 1). Средняя частота повышения квалификации составила для врачей — 1,8, для медсестер — 1,2 раза в год.

Обязательное внедрение клинических рекомендаций (КР) с 01.01.25 на подготовительном этапе включало в себя повышение квалификации медицинского персонала посредством изучения интерактивных образовательных модулей (ИОМ) по КР, что направлено на стандартизацию и повышение качества оказываемой медицинской помощи населению. В табл. 2 представлены данные по необходимому к освоению ИОМ КР в зависимости от занимаемой должности медицинского сотрудника.

По результатам анализа статистики изучения ИОМ КР медицинскими сотрудниками доля их освоения врачами, заведующими структурными подразделени-

ями и администрацией ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России в среднем составила 94,93 %, а средним медицинским персоналом — 73,21 %. По результатам анализа укомплектованности кадрами (табл. 3) отме-

Таблица 1
Участие в непрерывном медицинском образовании в 2023–2024 гг.

Table 1
Participation in continuing medical education in 2023 – 2024

Год	Врачи, %	Медсестры, %
2023	86	74
2024	98	91
2025	100*	98*

Примечание: * – прогноз.

Note: *, forecast.

Таблица 2
Соответствие должностям интерактивных образовательных модулей по клиническим рекомендациям

Table 2
Concordance between the interactive educational modules on clinical guidelines and the the positions

Должность	Соответствие должности по ИОМ КР, л
Врач-пульмонолог	26
Врач-сердечно-сосудистый хирург	44
Врач-анестезиолог-реаниматолог	112
Врач-торакальный хирург	11
Врач-онколог	92
Врач-кардиолог	88
Врач-патологоанатом	38
Врач-клинической лабораторной диагностики	31
Врач по рентгеноваскулярным диагностике и лечению	27
Врач-рентгенолог	61
Медицинская сестра палатная	10
Медицинская сестра перевязочной	7
Рентгенолаборант	1

Примечание: ИОМ КР – интерактивные образовательные модули по клиническим рекомендациям.

Таблица 3
Укомплектованность кадрами в 2023–2024 гг.; %

Table 3
Staffing in 2023 – 2024; %

Должность	2023	2024
Врачи	50	90
Средний медицинский персонал	30	93
Младший медицинский персонал	60	95
Научные сотрудники	68	70
Профессорско-преподавательский состав	70	70
Прочий персонал	100	80

чен выраженный рост количества сотрудников. На момент написания статьи в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России трудоустроены 403 специалиста. Стоит отметить, что работа по оказанию медицинской помощи населению в условиях стационарного лечения была начата осенью 2023 г., что, несомненно, отразилось на статистических данных.

Заключительный этап исследования состоял из анонимного анкетного опроса, в котором добровольно приняли участие 37 врачей и 58 медицинских сестер. В анкету были включены вопросы о частоте участия в обучении, формате программ, удовлетворенности, препятствиях и ожиданиях от НМО. Получены следующие данные:

Наиболее популярны следующие форматы обучения:

- очные циклы при профильных кафедрах — 58 %;
- онлайн-курсы (в т. ч. на платформе НМО) — 91 %;
- внутрибольничные тренинги — 76 %.

Основные преграды:

- нехватка времени — 82 %;
- недостаточная мотивация — 38 %;
- платный доступ к качественным программам обучения — 34 %.

Мотивирующие факторы:

- требования для аккредитации министерством здравоохранения — 64 %;
- желание профессионального роста — 87 %;
- мотивация руководством — 81 %.

Стоит отметить, что статистически значимых различий результатов анкетирования между врачебным составом и средним медицинским персоналом не выявлено, что свидетельствует об общности выявляемых проблем в системе профессионального развития медицинских работников вне зависимости от занимаемой должности и направления медицинской деятельности.

По результатам опроса 67 % врачей и 59 % медицинских сестер отмечена потребность в менторстве и наставничестве; 48 % респондентов считают эффективным сочетание очных и онлайн-форматов обучения.

Обсуждение

По результатам анализа показана устойчивая положительная динамика участия медицинского персонала в работе на портале НМО. Обязательное внедрение КР и возможность их изучения на портале способствовали резкому росту числа случаев освоения ИОМ за счет их доступности. Основными преградами как для врачебного, так и для среднего медицинского персонала остаются нехватка времени и перегрузка, особенно в условиях постпандемического периода. Увеличение доступности онлайн-курсов и развитие внутренней обучающей среды способствуют росту вовлеченности медицинских работников в развитие профессиональных навыков. Рост укомплектованности врачами (с 50 до 90 %) и средним медицинским персоналом (до 93 %) отражает эффективность кадровой стратегии и требует дальнейшего закрепления через систематическое развитие профессиональных компетенций.

Заключение

Профессиональное развитие персонала в условиях медицинской организации возможно при наличии организационной поддержки, гибких форматов и мотивационной среды [5]. Важно сочетать формальное обучение с интерактивными и рефлексивными компонентами, включая наставничество. Комплексный подход к кадровой политике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России позволил добиться как роста численности персонала, так и повышения их вовлеченности в образовательные программы, что способствует увеличению качества оказываемой медицинской помощи населению Российской Федерации.

Таким образом, в качестве выводов даны следующие рекомендации:

- продолжать развитие системы наставничества внутри учреждения с привлечением профессорско-преподавательского состава и ведущих ученых;
- развивать сотрудничество с профессиональными ассоциациями и образовательными центрами для обеспечения качества программ НМО;
- продолжать регулярную оценку удовлетворенности и потребностей сотрудников в обучении;
- внедрять механизмы интеграции молодых специалистов в научно-клинические проекты для повышения вовлеченности и удержания кадров.

Литература

1. Мошетова Л.К., Сычев Д.А., Заплатников А.Л. и др. Непрерывное профессиональное развитие врачей: факторы мотивации и экономические аспекты. *Русский медицинский журнал*. 2019; 3 (8): 3–6. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/organizatsiya-zdravookhraneniya-i-obshchestvennoe-zdorove/Nepreryvnoe_professionalnoe_razvitiye_vrachey_faktory_motivatsii_i_ekonomicheskie_aspekty/
2. Chowdhury P.N., Vaish A., Vaishya R. Medical education technology: past, present and future. *Apollo Medicine*. 2024; 21 (4): 374–380. DOI: 10.1177/09760016241256202.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 837 от 11.11.13 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования специалистов с высшим медицинским образованием в организациях, осуществляющих образовательную деятельность, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, с участием медицинских профессиональных некоммерческих организаций». Доступно на: <https://base.garant.ru/70530924/>
4. Allen L.M., Palermo C., Armstrong E., Hay M. Measuring impacts of continuing professional development (CPD): The development of the CPD impacts survey (CPDIS). *Med. Teach*. 2021; 43 (6): 677–685. DOI: 10.1080/0142159X.2021.1887834.
5. Cappi V., Artioli G., Ninfa E. et al. The use of blended learning to improve health professionals' communication skills: a literature review. *Acta Biomed*. 2019; 90 (4, Suppl.): 17–24. DOI: 10.23750/abm.v90i4-S.8330.

Поступила: 11.06.25
Принята к печати: 02.07.25

References

1. Moshetova L.K., Sychev D.A., Zaplatnikov A.L. et al. [Continuous professional medical education: motivational factors and economic aspects]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 3 (8): 3–6. Available at: https://www.rmj.ru/articles/organizatsiya-zdravookhraneniya-i-obshchestvennoe-zdorove/Nepreryvnoe_professionalnoe_razvitiye_vrachey_faktory_motivatsii_i_ekonomicheskie_aspekty/ (in Russian).

2. Chowdhury P.N., Vaish A., Puri B., Vaishya R. Medical education technology: past, present and future. *Apollo Medicine*. 2024; 21 (4): 374–380. DOI: 10.1177/09760016241256202.
3. Ministry of Health of the Russian Federation. Order No.837 of November 11, 2013. [On approval of the regulation on the model for implementing the basic principles of continuing medical education for specialists with higher medical education in institutions under the jurisdiction of the Ministry of Health of the Russian Federation, with participation of professional non-profit medical organizations]. Available at: <https://base.garant.ru/70530924/> (in Russian).
4. Allen L.M., Palermo C., Armstrong E., Hay M. Measuring impacts of continuing professional development (CPD): The development of the CPD impacts survey (CPDIS). *Med. Teach*. 2021; 43 (6): 677–685. DOI: 10.1080/0142159X.2021.1887834.
5. Cappi V., Artioli G., Ninfa E. et al. The use of blended learning to improve health professionals' communication skills: a literature review. *Acta Biomed*. 2019; 90 (4, Suppl.): 17–24. DOI: 10.23750/abm.v90i4-S.8330.

Received: June 11, 2025

Accepted for publication: July 02, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Мишарин Виктор Михайлович — к. м. н., генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (985) 410-67-00; e-mail: secretary@pulmonology-fmba.ru (SPIN-код: 5409-0742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-3556>)

Viktor M. Misharin, Candidate of Medicine, General Director, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (985) 410-67-00; e-mail: secretary@pulmonology-fmba.ru (SPIN-code: 5409-0742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-3556>)

Никитин Павел Алексеевич — к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 651-95-83; e-mail: pulmonology_radiology@mail.ru (SPIN-код: 6257-2399; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-6330>)

Paul A. Nikitin, Candidate of Medicine, Head of Department of Radiation Diagnostics, Radiologist, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-83; e-mail: pulmonology_radiology@mail.ru (SPIN-code: 6257-2399; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-6330>)

Участие авторов

Мишарин В.М. — написание, редактирование текста

Никитин П.А. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Misharin V.M. — writing, editing the text

Nikitin P.A. — 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.

Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция в условиях высокогорья

И.Р.Нуркаев¹ ✉, Д.Г.Солдатов¹, Т.М.Сооронбаев², А.Т.Таалайбекова²

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 Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики: 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3

Резюме

В настоящее время одним из патогенетических звеньев развития легочной гипертензии (ЛГ), в т. ч. связанной с пребыванием в высокогорье, признается формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) сосудов малого круга кровообращения. Однако непосредственное изучение функции эндотелия легочных сосудов представляется возможным лишь с использованием сложных инвазивных методов исследования, что не всегда доступно даже в условиях специализированных центров. Оценка показателей функции эндотелия сосудов системного кровотока осуществляется с помощью неинвазивного фотоплетизмографического метода в комбинации с определением уровня оксида азота (NO) в слюне, являющихся быстрыми и легко воспроизводимыми методами, которые могут косвенно свидетельствовать о развитии ЭД сосудов легких и, как следствие, формировании ЛГ. **Целью** исследования явилась оценка показателей артериальной ригидности и эндотелиальной функции у здоровых добровольцев в условиях низкогогорья (760 м) и высокогорья (3 600 м над уровнем моря). **Материалы и методы.** В обсервационном продольном двухэтапном проспективном исследовании приняли участие здоровые добровольцы ($n = 140$: 47 мужчин, 93 женщины; средний возраст – $22,53 \pm 2,09$ года). На каждом из 2 последовательных этапов, на низко- и высокогорье, проводился анализ показателей артериальной ригидности – индекса ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) и индекса отражения (*Reflexion Index* – RI) при помощи неинвазивного фотоплетизмографического метода, уровня NO в слюне – с помощью колориметрического метода, гемодинамики малого круга кровообращения – при эхокардиографическом исследовании. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы SPSS Statistics 20. **Результаты.** На низкогорье ни у одного из участников исследования не было выявлено нарушения показателей легочной гемодинамики, SI, RI и эндогенного NO. В течение первых 2 суток пребывания на высокогорье у 29,7 % участников определялось транзиторное повышение среднего давления в легочной артерии ($\text{ДЛА}_{\text{ср.}}$) > 20 мм рт. ст. ($p < 0,05$), что сопровождалось статистически достоверным увеличением показателей SI (в 1-е сутки) и RI (в 1-е и 2-е сутки). Противоположная динамика отмечена в отношении эндогенного NO, продемонстрировавшего снижение в 1-е сутки пребывания на высокогорье ($p < 0,05$). **Заключение.** У части здоровых добровольцев при пребывании на высокогорье отмечается транзиторное повышение $\text{ДЛА}_{\text{ср.}}$. Это сопровождается достоверным увеличением показателей SI и RI и достоверным снижением уровня эндогенного NO, что может свидетельствовать о развитии ЭД.

Ключевые слова: высокогорье, гипобарическая гипоксия, артериальная ригидность, индекс отражения, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

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

© Нуркаев И.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Нуркаев И.Р., Солдатов Д.Г., Сооронбаев Т.М., Таалайбекова А.Т. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция в условиях высокогорья. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 592–596. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-592-596

Arterial stiffness and endothelial dysfunction at high altitude

Ildar R. Nurkaev¹ ✉, Dmitry G. Soldatov¹, Talantbek M. Sooronbaev², Aijan T. Taalaibekova²

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 National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic: ul. Togolok Moldo 3, Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

Abstract

Currently, pulmonary vascular endothelial dysfunction is reported to be one of the pathogenic mechanisms of pulmonary hypertension, including high-altitude pulmonary hypertension. However, direct assessment of pulmonary vascular endothelium function is possible only by using complicated invasive methods, which are not always available even in specialized centers. Systemic vascular endothelial function assessment with a noninvasive photoplethysmographic method in combination with saliva nitric oxide level measurement is a fast and easily reproducible test that may indirectly indicate the development of pulmonary vascular endothelial dysfunction and, as a consequence, pulmonary hypertension. **The aim** of the study was to evaluate arterial stiffness and endothelial function in healthy volunteers at low (760 m) and high altitudes (3,600 m above sea level). **Methods.** Healthy volunteers ($n = 140$: 47 men, 93 women; average age – 22.53 ± 2.09 years) took part in the observational longitudinal two-stage prospective study. At each of the two consecutive stages, at low and high altitudes, arterial Stiffness (SI) and vascular Reflexion (RI) index were measured using a noninvasive photoplethysmographic method, the level of nitric oxide (NO) in saliva by colorimetric method, and hemodynamics

of the pulmonary circulation by echocardiography. The statistical analysis of the study findings was carried out using the SPSS Statistics 20 program. **Results.** At low altitude, none of the participants showed any disorders of pulmonary hemodynamics, arterial SI and RI, or endogenous NO. During the first 2 days at high altitude, a transient increase of mPAP to more than 20 mmHg was developed ($p < 0.05$) in 29,7% participants, which was accompanied by a statistically significant increase in the SI (on day 1) and RI (on day 1 and 2) values. The opposite changes were observed in the endogenous NO level, which showed a decrease on the first day at high altitude ($p < 0.05$). **Conclusion.** Some healthy volunteers developed a transient increase in mPAP at high altitude. This is accompanied by a statistically significant increase in SI and RI and a statistically significant decrease in endogenous NO levels, which may indicate the development of endothelial dysfunction.

Key words: high altitude, hypobaric hypoxia, arterial stiffness, reflection index, endothelial dysfunction, nitric oxide.

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

Funding. The study was not sponsored.

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

© Nurkaev I.R. et al., 2025

For citation: Nurkaev I.R., Soldatov D.G., Sooronbaev T.M., Taalaibekova A.T. Arterial stiffness and endothelial dysfunction at high altitude. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 592–596 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-592-596

Гипоксическая легочная вазоконстрикция (ГЛВ) представляет собой физиологический механизм, при котором происходит сужение прекапиллярных мышечных артерий и артериол в ответ на альвеолярную гипоксию. Данная реакция позволяет оптимизировать соотношение между вентиляцией и перфузией, обеспечивая оксигенацию артериальной крови посредством перераспределения кровотока из относительно плохо вентилируемых участков легких. Чаще всего это происходит при развитии таких патологических состояний, как пневмония или ателектаз. Как правило, подобный локальный процесс не приводит к существенному нарушению легочной гемодинамики и, следовательно, увеличению давления в системе легочной артерии. Напротив, диффузная альвеолярная гипоксия, например, вследствие острого воздействия гипобарической гипоксии в условиях высокогорья, может привести к генерализованной ГЛВ. В этом случае отмечается повышение давления в системе легочной артерии, и в редких случаях это может привести к развитию высокогорного острого отека легких. Примечательно, что выраженность ГЛВ имеет индивидуальные особенности и при нормализации во вдыхаемом воздухе уровня парциального давления кислорода характеризуется обратимостью [1]. При длительном воздействии это явление способно трансформироваться в высокогорную легочную гипертензию (ЛГ) [2].

Одним из ключевых медиаторов, регулирующих сосудистый тонус, является оксид азота (NO), который вырабатывается эндотелием сосудов с участием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Показано, что выработка NO влияет на поддержание вентиляционно-перфузионного соотношения [3]. В условиях гипоксии происходит снижение выработки eNOS, а также развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД). Оба этих фактора способствуют снижению продукции и биодоступности NO соответственно [4, 5].

В условиях высокогорья представляется возможным использование неинвазивных методов исследования гемодинамики, функции эндотелия и уровня NO. Легко и быстро реализуемыми методами являются определение уровня эндогенного NO в слюне с помощью колориметрических тест-полосок и оценка ЭД с помощью неинвазивного фотоплетизмографического метода.

В настоящее время неинвазивных способов определения эндотелиальной функции сосудов легких не разработано. Однако в последние годы все большее внимание исследователей направлено на оценку функции эндотелия сосудов системного кровообращения у пациентов с ЛГ. Так, в частности, показано, что при легочной артериальной гипертензии изменения эндотелия обнаруживаются не только в легочных, но и в периферических сосудах [6].

Целью исследования явилась оценка показателей артериальной ригидности и эндотелиальной функции у здоровых добровольцев в условиях низкогогорья (760 м) и высокогорья (3 600 м над уровнем моря).

Материалы и методы

В observational продольном двухэтапном проспективном исследовании приняли участие здоровые добровольцы ($n = 140$: 47 мужчин, 93 женщины; средний возраст — $22,53 \pm 2,09$ года).

Критерии включения:

- подписание добровольного информированного согласия;
- возраст 18–40 лет;
- индекс массы тела — $18–25 \text{ кг / м}^2$.

Критерии невключения:

- наличие острой или хронической патологии ЛОР-органов, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта;
- анемия любой степени тяжести;
- аллергические заболевания;
- курение;
- беременность;
- нарушения сна;
- пребывание на высокогорье в течение последних 2 мес.

Причинами последующего выбывания из исследования послужили наличие критериев невключения, а также отказ от дальнейшего участия ($n = 56$). Движение пациентов в исследовании представлено на рисунке.

Первый этап исследования проводился в условиях низкогогорья (760 м над уровнем моря), 2-й — в течение 2 суток на высокогорье (3 600 м над уровнем моря). Атмосферное давление на высоте 760 м над уровнем моря составляло примерно 700 мм рт. ст., на высоте

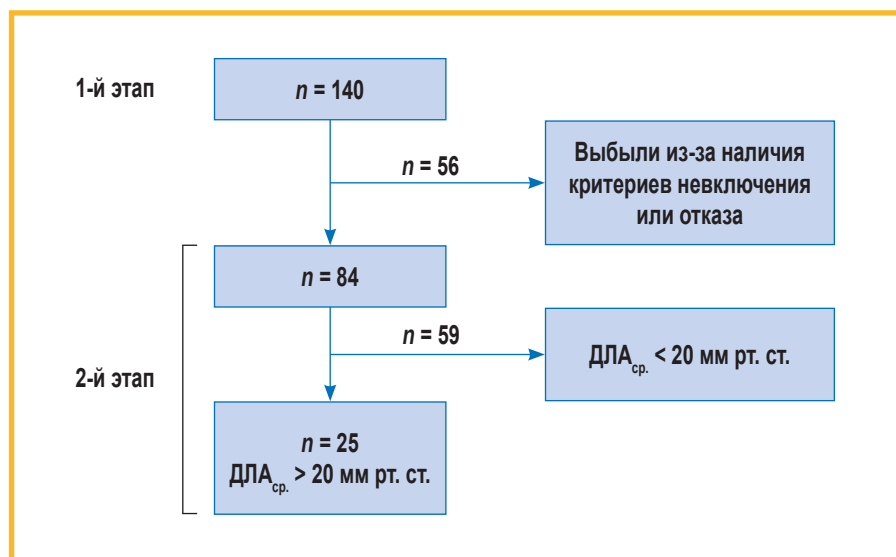


Рисунок. Дизайн исследования
Примечание: ДЛА_{ср.} – среднее давление
в легочной артерии.
Figure. Study design

3 600 м – 460 мм рт. ст. На обоих этапах проводился одинаковый комплекс исследований: оценка показателей ригидности сосудов (индекс ригидности сосудов (*Stiffness Index* – SI) и индекса отражения (*Reflexion Index* – RI), легочной гемодинамики (эхокардиография – ЭхоКГ), измерение NO в слюне. Расчет показателей SI и RI проводился при помощи портативного прибора *Pulse Trace PCA* (*Micromedical*, Великобритания), с помощью которого данные показатели рассчитывались неинвазивным фотоплетизмографическим методом. ЭхоКГ выполнялась на аппарате *Vivid 7* (*General Electric*, США) и включала в себя оценку основных гемодинамических параметров малого круга кровообращения. Исследование уровня NO в слюне проводилось с применением тест-полосок (*Self-Stik NO*, *Chungdo Pharm Co., Ltd*, Корея).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы *SPSS Statistics 20*.

Результаты

На низкогорье ни у одного из участников исследования не выявлено нарушения показателей легочной

гемодинамики, SI, RI и эндогенного NO. При подъеме на высокогорье у 25 (29,7 %) обследуемых (15 женщин и 10 мужчин; средний возраст – 20,0 (19,5; 21,0) лет) из 84 участников отмечено повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) > 20 мм рт. ст. ($p < 0,05$), что сопровождалось статистически достоверным увеличением показателей SI (в 1-е сутки) и RI (в 1-е и 2-е сутки). Также у лиц данной группы выявлялось снижение уровня эндогенного NO в 1-е сутки пребывания на высокогорье ($p < 0,05$) с последующей тенденцией к росту, однако эта разница оказалась статистически недостоверной. Динамика исследуемых показателей представлена в таблице.

У остальных обследуемых добровольцев ($n = 59$), поднявшихся на высокогорье, не выявлено статистически достоверных отличий исследуемых показателей от исходных значений, полученных ранее на низкогорье.

Обсуждение

Известно, что ГЛВ развивается рефлекторно в ответ на альвеолярную гипоксию [1]. При различных патологических состояниях легких этот механизм носит

Таблица
Динамика показателей артериальной ригидности, индекса отражения и эндогенного NO в условиях низко- и высокогорья
Table
Changes in arterial stiffness, reflexion index, and endogenous NO at low and high altitudes

Показатель	SI, м / с	RI, %	Эндогенный NO, баллы	ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.
Низкогорье ($n = 140$)	7,4 (6,1; 8,4)	53,0 (48,5; 61)	4 (4; 4)	17,82 ± 1,83
Высокогорье, 1-е сутки ($n = 25$)	10,24 (9,75; 12,0)*	78,52 ± 6,40*	2 (1; 3)*	28,53 ± 7,10*
Высокогорье, 2-е сутки ($n = 25$)	8,08 (7,19; 8,92)**	67,24 ± 9,59**	3 (3; 3,5)***	–

Примечание: SI (*Stiffness Index*) – индекс артериальной ригидности; RI (*Reflexion Index*) – индекс сосудистого отражения; NO – оксид азота (0 баллов – низкий уровень, 4 балла – нормальный уровень); ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; указаны средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$) или медиана (Me) и 25-й и 75-й квартили (Me (Q1; Q3)); *, $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между показателями на низкогорье и высокогорье в 1-е сутки; **, $p < 0,05$ – статистическая значимость различий между показателями на высокогорье в 1-е и 2-е сутки; ***, $p < 0,05$ статистическая значимость различий между показателями на низкогорье и высокогорье на 2-е сутки.

Note: The mean and standard deviations ($M \pm SD$) or the median and the 25th and 75th quartiles (Me (Q1; Q3)) are indicated; *, $p < 0.05$ – statistical significance of differences between the indicators at low and high altitudes on day 1; **, $p < 0.05$ – statistical significance of differences between the indicators at high altitudes on day 1 and day 2; ***, $p < 0.05$ statistical significance of differences between the indicators at low and high altitudes on day 2.

компенсаторный характер и способствует поддержанию нормального газового состава крови. В условиях снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, например, во время пребывания на высокогорье, формируется генерализованная ГЛВ, выраженность и продолжительность которой носит индивидуальный характер. В настоящем исследовании данная реакция, которая привела к увеличению ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст., развилась у 29,7 % добровольцев.

Кратковременное воздействие гипобарической гипоксии вызывает транзитное повышение ДЛА_{ср.} и не провоцирует стойких изменений стенки легочных сосудов. Как следствие, при элиминации гипоксического стимула ДЛА_{ср.} возвращается к исходным значениям [1].

Высокогорная ЛГ представляет собой патологическое состояние, которое развивается у лиц, длительно проживающих в условиях высокогорья, и сопровождается ремоделированием легочных сосудов [7]. Этот процесс является необратимым, что обуславливает стойкое повышение ДЛА_{ср.} [8]. На сегодняшний день в качестве интегрального патофизиологического фактора, составляющего основу формирования ЛГ любой группы, признается развитие ЭД [9].

Оценка функции эндотелия легочных сосудов представляется перспективным методом раннего выявления и контроля над эффективностью лечения ЛГ. К сожалению, простые неинвазивные методы этой оценки до настоящего времени не разработаны, что побуждает исследователей к поиску возможных решений. Показано, что ЭД легочных сосудов не является изолированной, а аналогичные изменения эндотелия могут быть обнаружены в стенке артерий других органов. Так, A. Dara *et al.* [6] опубликован обзор различных методов оценки функции эндотелия у пациентов с легочной артериальной гипертензией и сделан вывод о том, что микроваскулярные повреждения при этом заболевании не носят органоспецифического характера и могут быть обнаружены в сосудах системного кровотока.

Изменения SI и RI, которые косвенно свидетельствуют о наличии ЭД, обнаруживаются при различных патологических состояниях как респираторной, так и сердечно-сосудистой систем. Обнаружено изменение данных показателей при таких состояниях, как обострение ХОБЛ и бронхиальной астмы, идиопатический легочный фиброз, синдром ожирения-гиповентиляции [10].

В представленном исследовании применена оценка показателей SI и RI, а также уровня эндогенного NO у здоровых молодых людей в условиях высокогорья в сравнении с аналогичными показателями на низкогорье. Выбор данных методов был обусловлен тем, что они легко и быстро реализуются в условиях высокогорья, характеризующихся пониженным атмосферным давлением.

У лиц с транзитной ЛГ, развившейся на высокогорье, наблюдалось увеличение показателей SI и RI, особенно выраженное в 1-е сутки пребывания на высокогорье: SI достоверно увеличился на 38,4 %, а RI — на 48,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с их исходными

значениями на низкогорье. На 2-е сутки наблюдалось их снижение.

Изменение уровня эндогенного NO характеризовалось противоположной динамикой: в 1-е сутки отмечалось снижение его показателя на 50 % ($p < 0,05$) с тенденцией к нормализации на 2-е сутки ($p < 0,05$).

Синхронное повышение индексов, полученных в результате неинвазивного фотоплетизмографического метода исследования в 1-е сутки пребывания на высокогорье, можно интерпретировать как реакцию эндотелия на острый гипоксический стресс. Снижение эндогенного NO может трактоваться двояко: это может быть обусловлено нарушением его синтеза эндотелием или повышением кинетики метаболизма NO для восстановления нормального тонуса сосудов.

Принимая во внимание данные ранее опубликованных исследований [6], можно предположить, что изменение показателей SI и RI у лиц с транзитным повышением ДЛА_{ср.} на высокогорье косвенно может указывать на ЭД малого круга кровообращения.

Выявленные особенности эндотелиальной функции сосудов малого круга кровообращения и метаболизма эндогенного NO в условиях высокогорья нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении в ходе крупномасштабных исследований, целью которых может стать разработка различных методов профилактики и лечения этих нарушений, в частности, с применением ингаляционного NO.

Заключение

Повышение ДЛА_{ср.} у лиц, акклиматизирующихся к условиям высокогорья, сопровождается транзитным повышением показателей SI и RI, что в сочетании со снижением уровня эндогенного NO может свидетельствовать о развитии ЭД сосудов легких. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении и побуждают к исследованию возможных методов профилактики острой ГЛВ при планировании поездок на высокогорье, в частности, применения ингаляционного NO.

Литература

1. Dunham-Snary K.J., Wu D., Sykes E.A. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*. 2017; 151 (1): 181–192. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.001.
2. Mirrakhimov A.E., Strohl K.P. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2016; 10: 19–27. DOI: 10.2174/1874192401610010019.
3. Sydykov A., Mamazhakypov A., Maripov A. et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (4): 1692. DOI: 10.3390/ijerph18041692.
4. Johns, R.A., J.M. Linden, M.J. Peach. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. *Circ. Res.* 1989; 65 (6): 1508–1515. DOI: 10.1161/01.res.65.6.1508.
5. Yang X., Liu H., Wu X. High-altitude pulmonary hypertension: a comprehensive review of mechanisms and management. *Clin. Exp. Med.* 2025; 25 (1): 79. DOI: 10.1007/s10238-025-01577-3.
6. Dara A., Arvanitaki A., Theodorakopoulou M. et al. Non-invasive assessment of endothelial dysfunction in pulmonary arterial hyper-

- tension. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2021; 32 (1): 6–14. DOI: 10.31138/mjr.32.1.6.
7. Ulloa N.A., Cook J. Altitude-induced pulmonary hypertension. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://scholarlycommons.hcahealthcare.com/internal-medicine/90/>
 8. Robinson J.C., Abbott C., Meadows C.A. et al. Long-term health outcomes in high-altitude pulmonary hypertension. *High Alt. Med. Biol.* 2017; 18 (1): 61–66. DOI: 10.1089/ham.2016.0098.
 9. Haensel M., Wojciak-Stothard B. The role of endothelial cells in pulmonary hypertension: old concepts and new science. *Curr. Opin. Physiol.* 2023; 34: 100667. DOI: 10.1016/j.cophys.2023.100667.
 10. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Неинвазивное исследование состояния артерий: определение эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у пациентов с легочной патологией. *Практическая пульмонология.* 2014; (3): 29–34. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_29.pdf
- Поступила: 11.04.25**
Принята к печати: 01.07.25
- ## References
1. Dunham-Snary K.J., Wu D., Sykes E.A. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest.* 2017; 151 (1): 181–192. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.001.
 2. Mirrakhimov A.E., Strohl K.P. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2016; 10: 19–27. DOI: 10.2174/187419240160010019.
 3. Sydykov A., Mamazhakypov A., Maripov A. et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (4): 1692. DOI: 10.3390/ijerph18041692.
 4. Johns, R.A., J.M. Linden, M.J. Peach. Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia. *Circ. Res.* 1989; 65 (6): 1508–1515. DOI: 10.1161/01.res.65.6.1508.
 5. Yang X., Liu H., Wu X. High-altitude pulmonary hypertension: a comprehensive review of mechanisms and management. *Clin. Exp. Med.* 2025; 25 (1): 79. DOI: 10.1007/s10238-025-01577-3.
 6. Dara A., Arvanitaki A., Theodorakopoulou M. et al. Non-invasive assessment of endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Mediterr. J. Rheumatol.* 2021; 32 (1): 6–14. DOI: 10.31138/mjr.32.1.6.
 7. Ulloa N.A., Cook J. Altitude-induced pulmonary hypertension. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://scholarlycommons.hcahealthcare.com/internal-medicine/90/>
 8. Robinson J.C., Abbott C., Meadows C.A. et al. Long-term health outcomes in high-altitude pulmonary hypertension. *High Alt. Med. Biol.* 2017; 18 (1): 61–66. DOI: 10.1089/ham.2016.0098.
 9. Haensel M., Wojciak-Stothard B. The role of endothelial cells in pulmonary hypertension: old concepts and new science. *Curr. Opin. Physiol.* 2023; 34: 100667. DOI: 10.1016/j.cophys.2023.100667.
 10. Makarova M.A., Avdeev S.N. [Noninvasive arterial examination: assesment of endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with pulmonary pathology]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (3): 29–34. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_3_2014_29.pdf (in Russian).
- Received: April 11, 2025**
Accepted for publication: July 01, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Нуркаев Ильдар Рустемович — ассистент, аспирант 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. (495) 276-28-53; e-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0021-0189>)

Ildar R. Nurkaev, Assistant, Postgraduate Student, 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; tel.: (495) 276-28-53; e-mail: ildarnurkaev071997@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0021-0189>)

Солдатов Дмитрий Германович — 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; тел. (495) 276-28-53; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the 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; tel. (495) 276-28-53; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович — д. м. н., профессор, директор Национального Центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; тел.: (996) 772-574-567; e-mail: sooronbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5609-0944>)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Director of National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; tel.: (996) 772-574-567; e-mail: sooronbaev@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5609-0944>)

Таалайбекова Айжан Таалайбековна — научный сотрудник, аспирант Национального Центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; тел.: (996) 551-166-551; e-mail: aijan.taalaibekova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4710>)

Aijan T. Taalaibekova, Researcher, Postgraduate Student, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; tel.: (996) 551-166-551; e-mail: aijan.taalaibekova@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-4710>)

Участие авторов

Нуркаев И.Р. — сбор и обработка материала, написание текста, разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка
Солдатов Д.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи
Сооронбаев Т.М. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи
Таалайбекова А.Т. — сбор и обработка материала, разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Nurkaev I.R. — collecting and processing of the material, writing the text, development of the concept and design of the study, statistical processing
Soldatov D.G. — development of the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article
Sooronbaev T.M. — development of the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article
Taalaibekova A.T. — collecting and processing of the material, development of the concept and design of the study, statistical processing
All the authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Клинический случай дифференциальной диагностики полостных образований легких при ревматоидном артрите

Е.А.Зурилин, Н.А.Николаева , О.О.Воронкова, Л.М.Мусаева, Е.А.Коган, Е.Ф.Рогова, И.В.Меньшикова, М.В.Кожевникова, Ю.Н.Беленков

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

Ревматоидный артрит (РА) — это заболевание, которое, помимо поражения суставов, характеризуется системным поражением различных локализаций, в т. ч. легких. Поражение дыхательной системы встречается примерно в 30–40 % случаев и может иметь различные проявления, требующие проведения дифференциальной диагностики. Одним из проявлений являются ревматоидные узелки, которые могут приводить к образованию полостей в легких, кровохарканью и пневмотораксу. **Целью** работы явилась демонстрация результатов длительного клинического наблюдения за пациенткой с поражением легких на фоне РА. **Заключение.** Представлено клиническое наблюдение за пациенткой с серопозитивным РА, у которой на фоне длительного течения заболевания появились полостные образования в легких, сопровождающиеся кровохарканьем. Были исключены другие причины, такие как тромбоэмболия легочной артерии, злокачественные новообразования, специфическая инфекция, другие системные заболевания. Также рассматривалось поражение легких вследствие приема препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (этанерцепт), однако в связи с появлением новых очагов на фоне отмены препарата данный вариант представлялся маловероятным. Важным этапом установления диагноза в данном случае явилось гистологическое исследование. В исследуемом материале — признаки легочного васкулита и ревматоидных узелков. Таким образом, было верифицировано висцеральное поражение легких при РА. На примере данного клинического наблюдения продемонстрирована необходимость проведения дифференциальной диагностики полостных образований легких при РА с инфекционными, онкологическими и другими системными заболеваниями, а также с лекарственным поражением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидные узелки, полостные образования, легочное кровотечение, COVID-19, этанерцепт, легочный васкулит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на описание и публикацию ее обезличенных клинических данных.

© Зурилин Е.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Зурилин Е.А., Николаева Н.А., Воронкова О.О., Мусаева Л.М., Коган Е.А., Рогова Е.Ф., Меньшикова И.В., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Клинический случай дифференциальной диагностики полостных образований легких при ревматоидном артрите. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 597–602. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-597-602

Clinical case of differential diagnosis of lung cavities in rheumatoid arthritis

Evgeny A. Zurilin, Nadezhda A. Nikolaeva , Olga O. Voronkova, Larisa M. Musaeva, Evgeniya A. Kogan, Elena F. Rogova, Irina V. Menshikova, Maria V. Kozhevnikova, Yuri N. Belenkov

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

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease that, in addition to affecting joints, is characterized by systemic damage to various localizations, including the lungs. Damage to the respiratory system occurs in about 30 – 40% of cases and may manifest in various ways, necessitating differential diagnosis. One of the manifestations is rheumatoid nodules, which can lead to the formation of cavities in the lungs, hemoptysis, and pneumothorax. **The aim** of the work was to demonstrate a clinical case of a long-term follow-up of a patient with lung damage due to rheumatoid arthritis. **Conclusion.** The article presents a clinical case of a patient with seropositive RA, who developed lung cavities accompanied by hemoptysis against the background of a prolonged course of the disease. Other causes, such as pulmonary embolism, malignant neoplasms, specific infection, and other systemic diseases, were excluded. Lung damage due to taking a drug from the TNF-alpha inhibitor group (Etanercept) was also considered; however, this option seemed unlikely due to the appearance of new foci after the drug withdrawal. An important step in making a diagnosis in this case was histological examination. The studied material contains signs of pulmonary vasculitis and rheumatoid nodules. Thus, visceral lung damage in RA was verified. This clinical observation demonstrates the need for differential diagnosis of lung cavities in RA with infectious, oncological, and other systemic diseases, as well as with drug damage.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid nodules, cavities, pulmonary bleeding, COVID-19, etanercept, pulmonary vasculitis.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The patient gave written informed consent for description and publication of her anonymized clinical data.

© Zurilin E.A. et al., 2025

For citation: Zurilin E.A., Nikolaeva N.A., Voronkova O.O., Musaeva L.M., Kogan E.A., Rogova E.F., Menshikova I.V., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Clinical case of differential diagnosis of lung cavities in rheumatoid arthritis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 597–602 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-597-602

Ревматоидный артрит (РА) занимает одну из лидирующих позиций в структуре ревматологических заболеваний [1]. Помимо хронического эрозивного артрита, РА может характеризоваться системными проявлениями. Поражение легких при РА встречается довольно часто, примерно в 30–40 % случаев [2], и имеет различные проявления, такие как интерстициальное поражение легких, патология плевры, обструктивные нарушения, ревматоидные узелки и лекарственно-индуцированные изменения легких [3]. Ревматоидные узелки в легких встречаются примерно у $1/3$ пациентов с РА. Они представляют собой округлые образования с ровными четкими контурами, размерами от 0,5 мм до 7 см, которые могут возникать в легких, плевральной полости или субплеврально [4]. Поражение легких в виде ревматоидных узелков наиболее характерно для пациентов с длительно текущим РА и другими проявлениями болезни (васкулит, серозит, синдром Шегрена, подкожные ревматические узелки) [5]. Факторами риска являются курение и мужской пол. Кроме того, вероятность выявления ревматоидных узелков коррелирует с наличием ревматоидного фактора и / или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [6]. Сами по себе ревматоидные узелки часто не имеют клинических проявлений и могут быть обнаружены случайно, однако при этом требуется проведение дифференциального диагноза. Ревматоидные узелки имеют тенденцию к образованию полостей, при возникновении деструкции которых возможно кровохарканье, а в случаях субплеврального их расположения имеется риск развития пневмоторакса [3, 6].

Целью работы являлась демонстрация трудностей дифференциальной диагностики полостных образований легких и важность их морфологической верификации на примере длительного наблюдения за пациенткой с поражением легких на фоне РА.

Клиническое наблюдение

Пациентка 49 лет госпитализирована в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) в июне 2021 г. с жалобами на кровохарканье в объеме до 10 салфеток в сутки, полностью пропитанных кровью, малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке (1 балл по шкале модифицированного опросника Британского медицинского

исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC)), боли в мелких суставах кистей, левом лучезапястном, правом локтевом суставах.

Из анамнеза известно, что с 19-летнего возраста пациентка страдает бронхиальной астмой (БА), контроль достигнут при использовании низких доз системных глюкокортикостероидов (сГКС) и комбинированной базисной терапии ингаляционными ГКС и длительно действующими β_2 -агонистами. Кроме того, с 16 лет пациентка курит до 10 сигарет в сутки (индекс курения — 10 пачко-лет). В гинекологическом анамнезе у пациентки — 5 беременностей, 2 из которых — внематочные, 1 роды и 2 неразвивающиеся беременности. Также пациентка страдает поливалентной лекарственной аллергией.

В возрасте 47 лет дебют серопозитивного и АЦЦП-позитивного РА, суставная форма. Назначена терапия метотрексатом в дозе 15 мг в неделю, также пациентка продолжала прием 4 мг метилпреднизолона в сутки по поводу БА. Эффективность терапии РА была недостаточной, в связи с этим проводилась попытка замены метотрексата на лефлуномид, однако эффективность данного препарата была низкой, он плохо переносился, поэтому было принято решение о возобновлении терапии метотрексатом. Однако ввиду сохраняющейся активности РА в мае 2021 г. инициирована генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) этанерцептом. Выбор препарата был обусловлен отягощенным аллергологическим анамнезом пациентки. Перед назначением ГИБТ пациентка была консультирована фтизиатром, с учетом компьютерно-томографической картины и отрицательного результата пробы Диаскинтест® туберкулез был исключен.

Через 1 мес. (в июне 2021 г.) впервые возник эпизод кровохарканья объемом до 10 салфеток, полностью пропитанных кровью, в связи с этим пациентка госпитализирована в пульмонологическое отделение УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

При поступлении: состояние средней степени тяжести, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO_2), — 98 % при дыхании атмосферным воздухом, частота дыхательных движений — 18 в минуту, дыхание над легкими ослаблено, единичные свистящие хрипы при форсированном выдохе, артериальное давление — 120 / 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 71 в минуту. При исследовании опорно-двигательного аппарата выявлено 11 болезненных и 4 припухших сустава (уровень С-реактивного белка (СРБ) по шкале оценки активности РА по 28 суставам (DAS28) — 4,47 (умеренная активность)) По результатам электрокардиографического исследования выявлен синусовый ритм, ЧСС — 75 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, значимых нарушений ритма, проводимости и изменений конечной части желудочкового комплекса не зарегистрировано.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови и мочи — без отклонений, сохранялось повышение уровня ревматоидного фактора (175,8 ед. / мл). С учетом нормального уровня D-димера тромбоэмболия легочной

артерии (ТЭЛА) была маловероятна. Также с учетом отягощенного акушерского анамнеза проведено дополнительное обследование, по результатам которого был исключен антифосфолипидный синдром.

При исследовании функции внешнего дыхания вентиляционных нарушений не выявлено.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в S8 справа выявлено полостное образование с толстыми стенками 12 мм в диаметре, дренируемое бронхом. Подобное образование, но меньших размеров, выявлено в S6 сегменте слева. Кроме того, в обоих легких обнаружены очаги 2–6 мм в диаметре (рис. 1).

По результатам фибробронхоскопии признаков состоявшегося кровотечения не выявлено. Исследование бронхоальвеолярного лаважа: рост патологической флоры и грибов отсутствует; микобактерии туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии не обнаружены; галактоманнан — вне диагностического диапазона. При цитологическом исследовании клеток признаков атипии не обнаружено. Кроме того, в дальнейшем была выполнена позитронно-эмиссионная томография, данных за неопластический процесс не получено. Антитела к *Echinococcus granulosus* в сыворотке крови не обнаружены. Также не выявлено антител к миелопероксидазе и протеиназе-3, что делало маловероятным диагноз гранулематоз с полиангиитом.

Таким образом, наиболее вероятным представлялось поражение легких на фоне РА. Ревматологом рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме с дальнейшим динамическим наблюдением.

На фоне продолжения ГИБТ отмечался регресс суставного синдрома, но кровохарканье сохранялось. В августе 2021 г. пациентка вновь была госпитализирована в пульмонологическое отделение УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). При обследовании обращало на себя внимание значительное нарастание ревматоидного фактора (до 310 ед. / мл) при нормальных показателях рутинных воспалительных тестов.

По данным КТ ОГК отмечалась небольшая отрицательная динамика в виде увеличения размеров одного из очагов в нижней доле справа.

Вновь исключены ТЭЛА, злокачественные новообразования, специфическая инфекция. Диагностическая концепция осталась прежней. Ввиду сохраняющегося кровохарканья, а также необходимости морфологической верификации диагноза планировалось проведение хирургического вмешательства в объеме атипичной резекции нижней доли правого легкого.

При предоперационной подготовке эндоскопически были выявлены множественные геморрагические сливные эрозии трахеобронхиального дерева и очаг внутрислизистого кровоизлияния по медиальной стенке левого главного бронха; потребовались гемостатическая терапия и отсрочка оперативного лечения.

Ввиду сохраняющегося кровохарканья в отсутствие эрозивного процесса при контрольной фибробронхоскопии выполнена эмболизация ветвей бронхиальной артерии справа, однако через 6 нед. отмечен рецидив кровохарканья.

Также нельзя было исключить лекарственное поражение легких, из-за чего ревматологом по месту жительства был отменен этанерцепт.

В дальнейшем в связи с сохраняющейся полостью в правом легком (при этом полость в левом легком регрессировала) было выполнено хирургическое вмешательство. Операционный материал передан на патоморфологическое исследование — описаны неспецифические изменения.

На фоне отмены ГИБТ весной 2022 г. течение заболевания осложнилось бурситом обоих локтевых суставов. Выполнена кубитальная бурсэктомия с двух сторон, при патоморфологическом исследовании в операционном материале обнаружены ревматоидные узелки. По данным КТ ОГК появился новый очаг в S9 справа.

Микропрепараты, полученные при резекции нижней доли правого легкого, были рассмотрены двумя независимыми морфологами (профессор *Е.А.Коган* и профессор *М.В.Самсонова*). Обоими специалистами вынесены сходные заключения о наличии в исследуемом материале признаков легочного васкулита и ревматоидных узелков, что в полной мере соответствует гистологическим признакам поражения легких при РА. Таким образом, было верифицировано висцеральное поражение легких при РА.

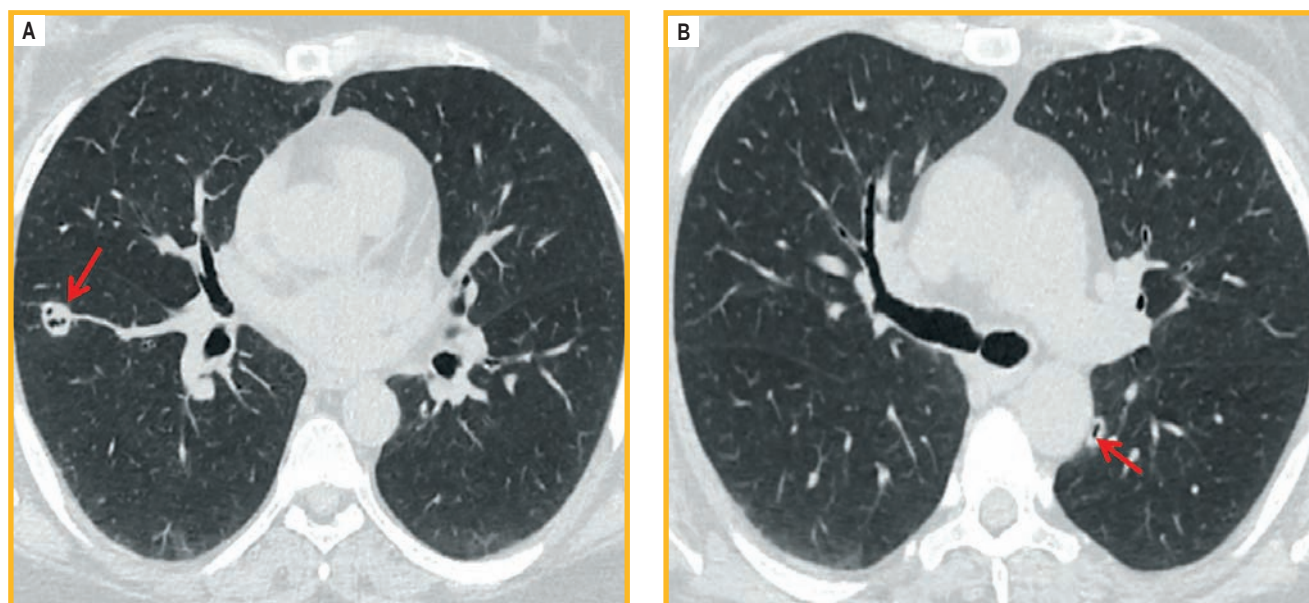


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 25.06.21: полостные образования в S8 справа (А) и в S6 слева (В)
Figure 1. Computed tomography of the chest organs on June 25, 2021: cystic lesions in S8 on the right (A) and in S6 on the left (B)

Консилиумом было принято решение об инициации анти-В-клеточной терапии ритуксимабом. При необходимости заживления швов после бурсэктомии требовалась отсрочка старта терапии. Пациентка выписана с рекомендациями инициировать терапию ритуксимабом, однако от применения препарата категорически отказалась в связи с аллергофобией.

На фоне отсутствия ГИБТ с июля 2022 г. пациентка стала отмечать практически ежедневные эпизоды кровохарканья в виде прожилок крови. В ноябре 2022 г. амбулаторно выполнена КТ ОГК, на которой в области послеоперационного рубца вновь выявлена деструктивная полость, при этом крупный очаг в S9 справа бесследно исчез (рис. 2). В январе 2023 г. проведена пликация полости абсцесса нижней доли правого легкого, по результатам биопсии — неспецифический воспалительный процесс. В связи с отрицательной динамикой

полостных образований и суставного синдрома на фоне отмены ГИБТ, терапия этанерцептом была возобновлена.

С февраля 2023 г. на фоне продолжавшейся ГИБТ отмечался регресс суставного синдрома, кровохарканье не рецидивировало. На контрольных КТ ОГК отрицательной динамики не выявлено.

В январе 2024 г. пациентка по личным причинам прекратила прием этанерцепта, после чего стала отмечать нарастание суставного синдрома и появление кровохарканья в виде прожилок крови.

Последняя госпитализация в пульмонологическое отделение УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в июле 2024 г. была обусловлена обострением БА, однако обращали на себя внимание признаки активности РА (уровень СРБ по DAS28 — 5,0 (умеренная активность)) и умеренное кровохарканье в виде прожилок крови. На КТ ОГК — без существенной динамики. Клинический диагноз и тактика ведения остались прежними. Продолжена терапия метотрексатом и сГКС. Пациентка была направлена к ревматологу по месту жительства для решения вопроса о возобновлении ГИБТ.

Обсуждение

Таким образом, поражение легких у данной пациентки имеет характер внесуставного проявления РА. При установлении окончательного диагноза потребовалось исключение заболеваний, наиболее часто сопровождающихся образованием деструктивных полостей, таких как абсцесс легкого, туберкулез и микобактериозы, аспергиллез, эхинококкоз, злокачественные новообразования, гранулематоз с полиангиитом [7]. Рассматривалась возможность формирования легочных кавитаций как следствие перенесенной коронавирусной инфекции [8]. Однако данная версия была маловероятна с учетом отсутствия анамнестических данных о перенесенном COVID-19 в период появления легочных кавитаций, что подтверждалось неоднократными отрицательными результатами теста на SARS-CoV-2, проведенного методом полимеразной цепной реакции перед госпитализациями.

В литературе обнаружены данные о поражении легких, вызванном применением ингибиторов фактора некроза опухоли- α [9, 10]. Однако в представленном наблюдении на фоне отмены терапии прогрессирование поражения легких продолжалось. Кроме того, в течение 2023 г., когда терапия ГИБП проводилась регулярно, отрицательной КТ-динамики не отмечалось. Таким образом, кровохарканье у данной пациентки нельзя рассматривать как нежелательную лекарственную реакцию. Окончательный диагноз был сформулирован только после морфологической верификации, по результатам которой гипотеза об этиологии данных полостных образований как системного проявления РА подтвердилась.

Заключение

Причин образования полостей в легких много, при их обнаружении требуется проведение дифференциальной диагностики и всестороннее обследование пациентов.

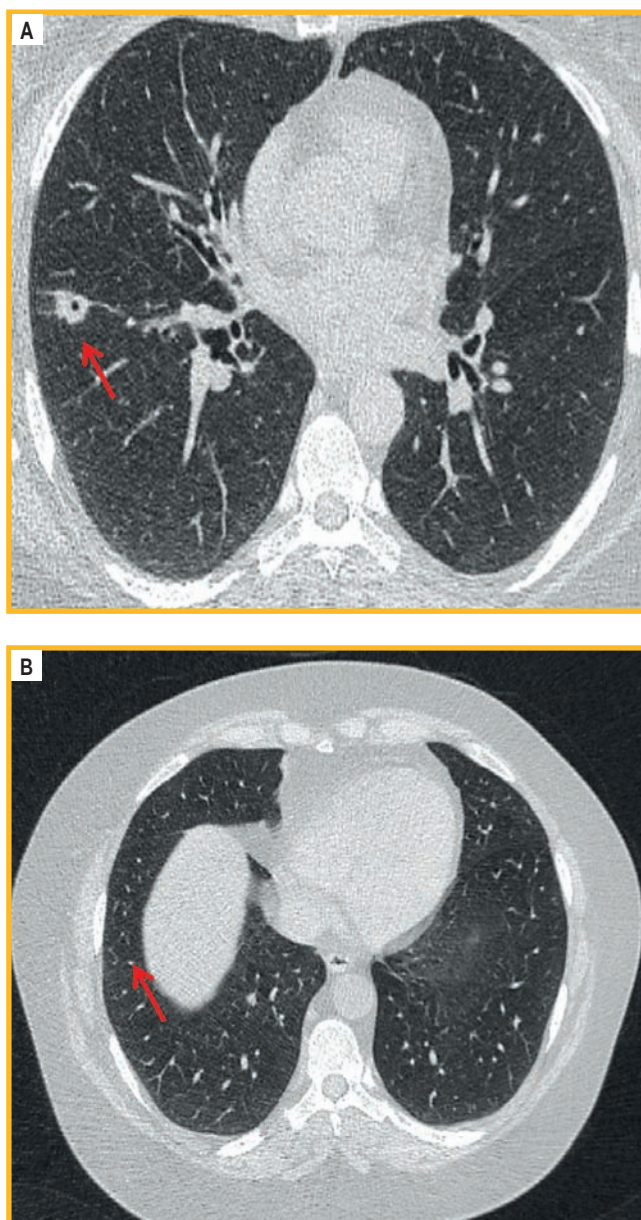


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 22.11.22. Деструктивная полость в области послеоперационного рубца (А) и отсутствие очага в S9 справа (В)

Figure 2. Computed tomography of the chest organs on November 22, 2022. Destructive cavity in the area of the postoperative scar (A) and absence of a lesion in S9 on the right (B)

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник. М.: Росстат; 2023. Доступно на: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>
2. Shaw M., Collins B.F., Ho L.A., Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 1–16. DOI: 10.1183/09059180.00008014.
3. Lake F.R. Overview of pleuropulmonary diseases associated with rheumatoid arthritis. *UpToDate*. 2024. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pleuropulmonary-diseases-associated-with-rheumatoid-arthritis>
4. Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П. Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (3): 349–355. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-349-355.
5. Koslow M., Young J.R., Yi E.S. et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (4): 1684–1692. DOI: 10.1007/s00330-018-5755-x.
6. Laria A., Lurati A.M., Zizzo G. et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a practical review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 837133. DOI: 10.3389/fmed.2022.837133.
7. Naggar A., Laasri K., Berrada, K. et al. Differential diagnoses of cavitary lung lesions on computed tomography: a pictorial essay. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2023; 54: 149. DOI: 10.1186/s43055-023-01098-7.
8. Ясногородский О.О., Хоробрых Т.В., Насиров Ф.Н. и др. Легочные кавитации у пациентов с COVID-19. *Московский хирургический журнал*. 2023; (2): 83–88. DOI: 10.17238/2072-3180-2023-2-83-88.
9. Watson P., Simler N., Sreaton N., Lillicrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (6): 928–929. DOI: 10.1093/rheumatology/ken102.
10. Toussiot E., Berthelot J.M., Pertuiset E. et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (11): 2421–2427. DOI: 10.3899/jrheum.090030.

Поступила: 21.03.25
Принята к печати: 02.07.25

References

1. Federal State Statistics Service. [Healthcare in Russia. 2023: statistical digest]. Moscow: Rosstat; 2023. Available at: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf> (in Russian).
2. Shaw M., Collins B.F., Ho L.A., Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 1–16. DOI: 10.1183/09059180.00008014.
3. Lake F.R. Overview of pleuropulmonary diseases associated with rheumatoid arthritis. *UpToDate*. 2024. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pleuropulmonary-diseases-associated-with-rheumatoid-arthritis>
4. Satybaldyev A.M., Ananyeva L.P. [Rheumatoid nodules in the lung parenchyma in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57 (3): 349–355. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-349-355 (in Russian).
5. Koslow M., Young J.R., Yi E.S. et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (4): 1684–1692. DOI: 10.1007/s00330-018-5755-x.
6. Laria A., Lurati A.M., Zizzo G. et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a practical review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 837133. DOI: 10.3389/fmed.2022.837133.
7. Naggar A., Laasri K., Berrada, K. et al. Differential diagnoses of cavitary lung lesions on computed tomography: a pictorial essay. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2023; 54: 149. DOI: 10.1186/s43055-023-01098-7.
8. Jasnogorodskij O.O., Khorobrykh T.V., Nasirov F.N. et al. [Pulmonary cavitation in patients with COVID-19]. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal*. 2023; (2): 83–88. DOI: 10.17238/2072-3180-2023-2-83-88 (in Russian).
9. Watson P., Simler N., Sreaton N., Lillicrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (6): 928–929. DOI: 10.1093/rheumatology/ken102.
10. Toussiot E., Berthelot J.M., Pertuiset E. et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (11): 2421–2427. DOI: 10.3899/jrheum.090030.

Received: March 21, 2025
Accepted for publication: July 02, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Зурилин Евгений Алексеевич — ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: evgeny321999@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9387-3756>)

Evgeny A. Zurilin, Resident Physician, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: evgeny321999@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9387-3756>)

Николаева Надежда Андреевна — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: nikolaeva_n_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 3886-9900; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>)

Nadezhda A. Nikolaeva, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: nikolaeva_n_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 3886-9900; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>)

Воронкова Ольга Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: voronkova_o_o@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 2028-4280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Olga O. Voronkova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: voronkova_o_o@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 2028-4280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>)

Мусаева Лариса Маргомедовна — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: musaeva-93@mail.ru (SPIN-код: 5388-0635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4943-7409>)

Larisa M. Musaeva, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: musaeva-93@mail.ru (SPIN-code: 5388-0635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4943-7409>)

Коган Евгения Алтаровна — д. м. н., профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: kogan_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 2709-2449; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Evgeniya A. Kogan, Doctor of Medicine, Professor, Institute of clinical Morphology and Digital Pathology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: kogan_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 2709-2449; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>)

Рогова Елена Филимоновна — врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: rogovae@yandex.ru

Elena F. Rogova, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, Hospital Therapy Clinic of the University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: rogovae@yandex.ru

Меньшикова Ирина Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: ivmenshikova@mail.ru (SPIN-код: 5373-7486; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>)

Irina V. Menshikova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: ivmenshikova@mail.ru (SPIN-code: 5373-7486; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>)

Кожевникова Мария Владимировна — к. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 4932-8883; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1325-7342>)

Maria V. Kozhevnikova, Candidate of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 4932-8883; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1325-7342>)

Беленков Юрий Никитич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5661-4691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>)

Yuri N. Belenkov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 5661-4691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>)

Участие авторов

Зурилин Е.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста

Николаева Н.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста

Воронкова О.О. — концепция и дизайн работы, редактирование текста

Мусаева Л.М. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста

Коган Е.А. — концепция и дизайн работы, редактирование текста

Рогова Е.Ф. — концепция и дизайн работы, редактирование текста

Меньшикова И.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста

Кожевникова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста, утверждение финальной версии статьи

Беленков Ю.Н. — редактирование текста, утверждение финальной версии статьи

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

Zurilin E.A. — collection and processing of the material, text writing, text editing

Nikolaeva N.A. — collection and processing of the material, text writing, text editing

Voronkova O.O. — collection and processing of the material, text writing, text editing

Musaeva L.M. — collection and processing of the material, text writing, text editing

Kogan E.A. — concept and design of the study, text editing

Rogova E.F. — concept and design of the study, text editing

Menshikova I.V. — concept and design of the study, text editing

Kozhevnikova M.V. — concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article

Belenkov Yu.N. — text editing, approval of the final version of the article

All authors contributed equally 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.

Современные возможности дистанционного наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой

К.А.Соловьев ✉, В.А.Капустина

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

Приоритетной задачей при введении пациентов с бронхиальной астмой (БА) является достижение контроля над заболеванием. По результатам последних крупных исследований продемонстрировано положительное влияние использования мобильных приложений и портативных спирометров на достижение контроля над БА. Кроме этого, при должном обучении пациентов данные домашней спирометрии сопоставимы с обследованием, проводимым в клинике. Актуальным остается вопрос места применения современных возможностей телемедицины в реальной клинической практике. **Целью** работы явилась демонстрация применения портативного пикфлоуметра с функцией спирометрии и регистрации симптомов для дистанционного наблюдения за пациенткой 67 лет с впервые выявленной БА. **Заключение.** По данным клинического наблюдения показано, что при использовании современных возможностей телемедицины можно не только контролировать заболевание, но и повышать приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, самоконтроль, портативные спирометры, телемедицина.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Соловьев К.А., Капустина В.А., 2025

Для цитирования: Соловьев К.А., Капустина В.А. Современные возможности дистанционного наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 603–607. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-603-607

Modern telemonitoring options for patients with asthma

Kirill A. Solovlev ✉, Valentina A. Kapustina

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

Achieving disease control is a priority in the management of patients with asthma. Recent large studies have demonstrated the positive impact of the use of mobile apps and portable spirometers on achieving asthma control. In addition, data from home spirometry are comparable to those from clinic-based testing with appropriate patient education. The question about the place of modern telemedicine in real clinical practice remains relevant. **The aim** of this work was to demonstrate the use of a portable peak flow meter with spirometry and symptom recording functions for remote monitoring of a 67-year-old female patient with newly diagnosed asthma. **Conclusion.** The presented clinical case showed that the use of modern telemedicine capabilities can not only help to control the disease, but also improve the patient's adherence to treatment.

Key words: bronchial asthma, asthma control, self-management, portable spirometers, telemedicine.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Written informed consent for participation in the study was obtained from the patient.

© Solovlev K.A., Kapustina V.A., 2025

For citation: Solovlev K.A., Kapustina V.A. Modern telemonitoring options for patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 603–607 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-603-607

Достижение контроля является приоритетной задачей при ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) [1]. По данным В.В.Архипова и соавт., только у 21 и 19 % пациентов в Российской Федерации отмечается достижение контролируемой и частично контролируемой БА соответственно [2]. Данные результаты соответствуют мировым показателям, согласно которым, плохой контроль над БА отмечается примерно у 50 % пациентов [3]. Современный техно-

логический прогресс, повсеместное распространение различных устройств связи и интернета открывают новые возможности для наблюдения за пациентами с различными хроническими заболеваниями, включая БА. На данный момент существует множество различных приложений для смартфонов, устройств для помощи пациентам с БА. При помощи некоторых устройств возможно отслеживать симптомы, приступы БА, прием лекарственной терапии и при необходи-

мости связаться с лечащим врачом, также существуют устройства, оснащенные встроенным в ингалятор датчиком (*Digihaler® TEVA Pharmaceutical, Propeller Health®* и др.), с помощью которого можно оценить частоту и качество выполнения ингаляций, скорость вдоха (л / мин) [4]. Несомненно, важным является влияние факторов окружающей среды (аэрополлютанты, климатические и гидрометеорологические изменения) на развитие обострений БА. Существуют приложения, определяющие индекс качества воздуха (*Air Quality Index — AQI*), передающие информацию об уровне загрязнения воздуха, погодных изменениях. Другим важным аспектом служит информированность пациентов о своем заболевании и их обученность в контексте выполнения дыхательных маневров и техники выполнения ингаляций. Для этого существуют приложения, содержащие необходимые сведения о заболевании, обучающие видео и картинки [4–6]. Для врачей, занимающихся лечением пациентов с БА, большое значение могут иметь приборы для домашней спирометрии. Подключаясь к смартфону или самостоятельно, с помощью таких приборов возможно оценить ряд параметров функции внешнего дыхания, качество дыхательных маневров, сатурацию, пульс, не прибегая к вызову пациента в клинику.

По результатам метаанализа *N. Wellmann et al.* показано, что использование современных телемедицинских методов (портативные спирометры, различные мобильные приложения) способствует улучшению контроля над БА, вовлеченности пациентов и их качества жизни. При этом после обучения пациентов дыхательным маневрам показаны сопоставимые с традиционной спирометрией результаты домашней спирометрии [7].

Целью исследования являлась демонстрация возможностей применения портативных спирометров в реальной клинической практике.

Клиническое наблюдение

Женщина 67 лет обратилась за консультацией к пульмонологу с жалобами на одышку смешанного характера (3 балла по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale — mMRC*)), эпизоды нехватки дыхания, дискомфорт за грудиной при небольших физических нагрузках, проходящие в покое. В юности пациентка курила (индекс курения — 20 пачко-лет). Профессиональные вредности и аллергию отрицает.

В 2015 г. перенесла острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование. Наблюдается кардиологом по поводу артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), получает постоянную терапию — лозартан 50 мг в сутки, амлодипин 5 мг в сутки, бисопролол 2,5 мг в сутки, розувастатин 40 мг в сутки, эзетимиб 10 мг в сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг в сутки. В последние полгода отмечает эпизоды нехватки дыхания и одышку. По данным эхокардиографии зон гипокинезии не выявлено, фракция выброса левого желудочка — 57 %, признаков легочной гипертензии нет. По данным оценки проходимости коронарных шунтов с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ-шунтография) определялась картина атеросклероза коронарных артерий (индекс коронарного

кальция или индекс Агатстона — 5, что соответствует минимальной кальцинации), шунты к коронарным артериям проходимы, стенозы ≤ 20 %; эмфиземы, «воздушных ловушек», бронхоэктазов не выявлено.

Таким образом, данных за прогрессирование сердечно-сосудистой патологии не выявлено, кардиотропная терапия была продолжена в прежнем объеме.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, индекс массы тела — 36 кг / м². Над легкими на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушиваются рассеянные сухие свистящие хрипы, усиливающиеся на форсированном выдохе, частота дыхания — 15 в минуту, частота сердечных сокращений — 82 в минуту, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO_2), — 96 %. При обследовании эозинофилии крови, мокроты не обнаружено.

Результаты исследования функции внешнего дыхания:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,90 л (71 %_{долж.});
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 1,27 л (61 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 67 %;
- генерализованная бронхиальная обструкция;
- коэффициент бронходилатации по ОФВ₁ — +16 % (+370 мл в абсолютных значениях).

Рентгенография органов грудной клетки: усиление легочного рисунка.

Таким образом, установлен следующий клинический диагноз: основные сочетанные заболевания: БА с поздним дебютом, легкая, персистирующая дыхательная недостаточность 0-й степени; ИБС — постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда переднеперегородочный); стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, по данным коронарной ангиографии от 2015 г. — аортокоронарное шунтирование.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III степени, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений — очень высокий; гиперлипидемия. Ожирение II степени. В структуре одышки пациентки наряду с ИБС и ожирением немаловажную роль сыграли выявленные обструктивные вентиляционные нарушения. Клинически и функционально бронхообструктивный синдром соответствовал БА.

В качестве базисной терапии назначена фиксированная комбинация единым ингалятором будесонид + формотерол 160 + 4,5 мкг / доза по 2 вдоха 2 раза в день, а также дополнительно по потребности — по 1–2 вдоха в день. Для контроля за самочувствием и показателями пиковой скорости выдоха (ПСВ) пациентке рекомендована регулярная пикфлоуметрия. С этой целью был использован портативный спирометр *Smart One* (MIR, Италия), который автоматически подключается к смартфону через *Bluetooth* и выполняет анализ не только ПСВ, но и ОФВ₁, и позволяющий регистрировать симптомы пациентки; прибор также оснащен функцией сохранения данных и отправки результатов лечащему врачу (см. рисунок).

В течение 1 мес. на фоне регулярной терапии и спирометрии отмечен полный регресс респираторной симптоматики (см. таблицу). Эпизоды нехватки дыхания и дискомфорт за грудиной более не возникали, физическую нагрузку пациентка стала переносить удовлетворительно, прекратилось субъективное ощущение одышки; потребность в дополнительном использовании ингалятора отсутствует. По результатам домашней спирометрии показаны схожие изменения в сравнении со стационарной спирометрией: через 1 мес. терапии отмечен прирост вентиляционных показателей (ФЖЕЛ — 2,0 л (77 %_{долж.}); ОФВ₁ — 1,55 л (74 %_{долж.}), ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 77 %).

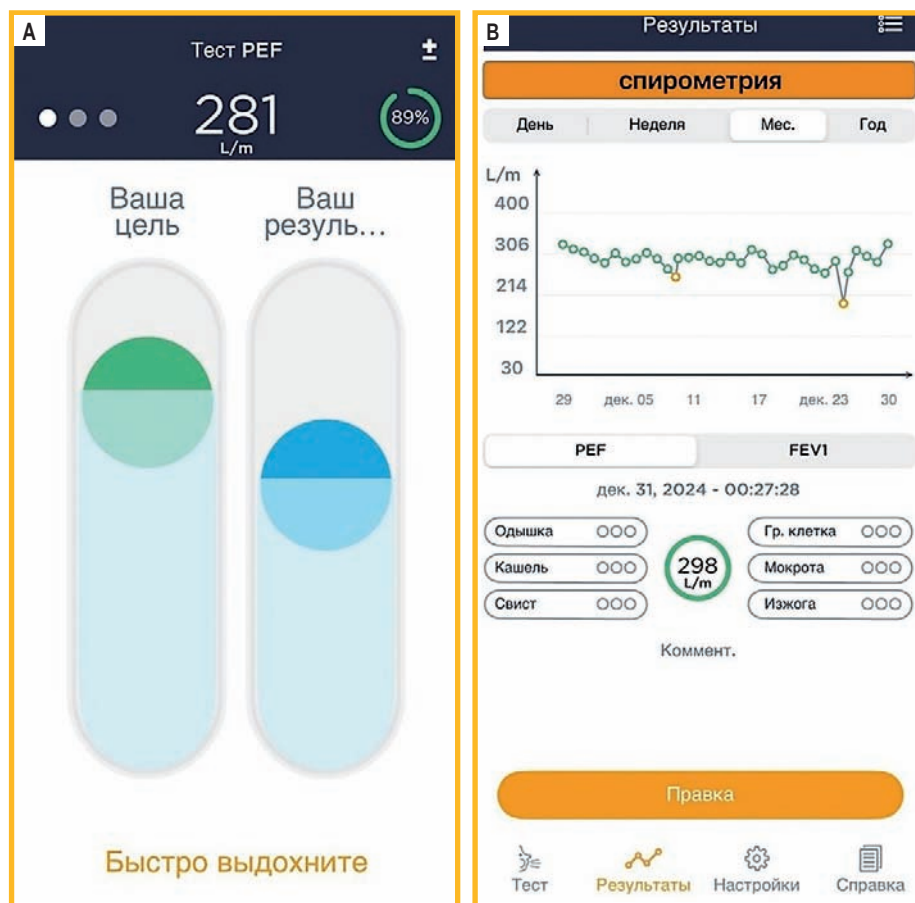


Рисунок. Скриншоты приложения *Smart One* для смартфонов. А – исследование параметров функции дыхания: целевые значения графически представлены в левом столбике, результаты настоящего тестирования – в правом столбике, который по мере выдоха постепенно нарастает; В – основная страница приложения, с помощью которой отслеживается график изменений показателей пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и отмечаются имеющиеся симптомы

Примечание: PEF – пиковая скорость выдоха; FEV1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure. Screenshots of the *Smart One* app for smartphones. A – a study of respiratory function parameters: target values are visualized in the left column, the results of the actual testing are in the right column and increase gradually as the patient exhales; B – the main page of the app, which allows tracking the graph of changes in peak expiratory flow rate and forced expiratory volume in 1 second, as well as recording existing symptoms

Таблица

Данные, отправленные пациенткой лечащему врачу на фоне получаемой терапии. Представлены результаты ежедневных измерений пиковой скорости выдоха, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и ее симптомы

Table

Data submitted by the presented patient while receiving therapy. The results of daily measurements of peak expiratory flow, forced expiratory volume in 1 second, and her symptoms are presented

Дата	ПСВ, л / мин	ОФВ ₁ , л	Симптомы / примечание
16.12.24	259	1,23	Одышка, тяжесть в груди
17.12.24	296	1,47	
18.12.24	280	1,45	
19.12.24	267	1,36	Удушье, одышка
20.12.24	277	1,47	
21.12.24	274	1,49	Одышка
22.12.24	289	1,52	
23.12.24	269	1,44	
24.12.24	259	1,49	Тяжесть в груди
25.12.24	287	1,35	Одышка, тяжесть в груди
26.12.24	191	0,99	Удушье, одышка, заложенность в груди
27.12.24	302	1,45	
28.12.24	297	1,57	
29.12.24	289	1,52	
30.12.24	325	1,50	Кашель
31.12.24	279	1,45	
01.01.25	283	1,47	

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 606

Окончание таблицы. Начало см. на стр. 605

02.01.25	299	1,46
03.01.25	278	1,43
04.01.25	301	1,51
05.01.25	286	1,51
06.01.25	296	1,47
07.01.25	289	1,55
08.01.25	299	1,55
09.01.25	282	1,53
10.01.25	281	1,51

Примечание: ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Заключение

При использовании современных телемедицинских возможностей в ведении пациентов с БА возможно улучшить контроль над заболеванием, качество их жизни, а также приверженность терапии. Использование портативного спирометра и дистанционное мониторирование показателей легочной функции и симптомов с возможностью обратной связи лечащего врача, со слов представленной пациентки, помогло ей «... привыкнуть к ингалятору, регулярно его использовать и лучше понимать свои ощущения», что в итоге привело к регрессу респираторной симптоматики. Домашняя спирометрия способствует улучшению самоконтроля пациентов, объективизируя их ощущения для принятия решения о необходимости дополнительной терапии или консультации лечащего врача. Кроме этого, при использовании домашней спирометрии и возможности обратной связи с лечащим врачом снижается частота обращений в медицинские учреждения, что, несомненно, облегчает жизнь самим пациентам, при этом также снижается нагрузка на систему здравоохранения. Немаловажным достоинством домашней спирометрии является регулярное выполнение дыхательных маневров, что, вероятно, облегчает проведение традиционной спирометрии у этих пациентов в будущем, однако это может работать только при должном обучении пациентов правильному выполнению дыхательных маневров со стороны медицинского персонала. На данный момент для определения ниши применения данных методик требуется проведение дополнительных исследований и накопление доказательной базы их эффективности.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: March 30, 2025].
2. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой.

Пульмонология. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.

3. Busse W.W., Fang J., Marvel J., et al. Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2–5 in a large US patient cohort. *J. Asthma*. 2022; 59 (5): 1051–1062. DOI: 10.1080/02770903.2021.1897834.
4. Persaud Y.K. Using telemedicine to care for the asthma patient. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022; 22 (4): 43–52. DOI: 10.1007/s11882-022-01030-5.
5. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой (обзор данных научной литературы). *Профилактическая медицина*. 2019; 22 (6): 125–132. DOI: 10.17116/profmed201922061125.
6. Wu A.C., Carpenter J.F., Himes B.E. Mobile health applications for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3 (3): 446–448.e16. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.011.
7. Wellmann N., Marc M.S., Stoicescu E.R., et al. Enhancing adult asthma management: a review on the utility of remote home spirometry and mobile applications. *J. Pers. Med.* 2024; 14 (8): 852. DOI: 10.3390/jpm14080852.

Поступила: 31.03.25
Принята к печати: 01.07.25

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: March 30, 2025].
2. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
3. Busse W.W., Fang J., Marvel J., et al. Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2–5 in a large US patient cohort. *J. Asthma*. 2022; 59 (5): 1051–1062. DOI: 10.1080/02770903.2021.1897834.
4. Persaud Y.K. Using telemedicine to care for the asthma patient. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022; 22 (4): 43–52. DOI: 10.1007/s11882-022-01030-5.
5. Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. [Telemanagement technologies for patients with asthma (a review of scientific literature)]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (6): 125–132. DOI: 10.17116/profmed201922061125 (in Russian).
6. Wu A.C., Carpenter J.F., Himes B.E. Mobile health applications for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3 (3): 446–448.e16. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.011.
7. Wellmann N., Marc M.S., Stoicescu E.R., et al. Enhancing adult asthma management: a review on the utility of remote home spirometry and mobile applications. *J. Pers. Med.* 2024; 14 (8): 852. DOI: 10.3390/jpm14080852.

Received: March 31, 2025
Accepted for publication: July 01, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Соловьев Кирилл Александрович — ординатор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (915) 010-40-47; e-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-2232>)

Kirill A. Solovlev, Resident, Department of Faculty Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (915) 010-40-47; e-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-2232>)

Капустина Валентина Андреевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (903) 963-18-81; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com (SPIN-код: 4677-3272; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-1629>)

Valentina A. Kapustina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (903) 963-18-81; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com (SPIN-code: 4677-3272; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6512-1629>)

Участие авторов

Соловьев К.А. — сбор и обработка данных, обзор литературы, написание текста

Капустина В.А. — концепция и дизайн статьи, обзор литературы, написание текста, финальное 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

Solovlev K.A. — data collection and processing, literature review, text writing

Kapustina V.A. — concept and design of the article, literature review, text writing and final text editing

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

Редкие заболевания легких: синдром Вильямса–Кэмпбелла

О.М.Урясьев¹, Л.В.Коршунова¹, А.В.Шаханов¹, А.Э.Червяков¹ ✉, Е.В.Стежкина¹, Ю.Б.Урясьева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница»: 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, 3а

Резюме

Синдром Вильямса–Кэмпбелла (СВК) — редкий порок развития, характеризующийся дефицитом или полным отсутствием хряща преимущественно в субсегментарных бронхах. Неполноценность хрящевого аппарата создает благоприятные условия для развития рецидивирующей инфекции нижних дыхательных путей и, как следствие, формирования бронхоэктазов, что в конечном итоге приводит к появлению и прогрессированию дыхательной недостаточности и снижению качества жизни пациентов. Недостаточная осведомленность о данном заболевании среди врачей приводит к более поздней диагностике, а комплексная консервативная терапия при условии отсутствия специфического лечения СВК влечет за собой положительный эффект лишь в краткосрочной перспективе. **Целью** работы являлась демонстрация клинического наблюдения редкого заболевания дыхательной системы — СВК — у мужчины 35 лет. **Заключение.** По результатам клинического наблюдения проиллюстрированы сложности диагностики и лечения СВК, подчеркивается также важность формирования настороженности медицинских работников в отношении данного заболевания.

Ключевые слова: синдром Вильямса–Кэмпбелла; редкие заболевания легких; бронхоэктазы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию данного клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Урясьев О.М. и соавт., 2025

Для цитирования: Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Шаханов А.В., Червяков А.Э., Стежкина Е.В., Урясьева Ю.Б. Редкие заболевания легких: синдром Вильямса–Кэмпбелла. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 608–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-608-612

Rare lung diseases: Williams – Campbell syndrome

Oleg M. Uryasev¹, Lyudmila V. Korshunova¹, Anton V. Shakhonov¹, Aleksandr E. Chervyakov¹ ✉, Elena V. Stezhkina¹, Yuliya B. Uryaseva²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional “Ryazan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovoltynaya 9, Ryazan, 390026, Russia

² State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Hospital”: ul. Internatsionalnaya 3a, Ryazan, 390039, Russia

Abstract

Williams – Campbell syndrome (WCS) is a rare developmental defect characterized by deficiency or complete absence of cartilage mainly in the subsegmental bronchi. Inferiority of the cartilaginous apparatus creates favorable conditions for the development of recurrent lower respiratory tract infection and, as a consequence, the formation of bronchiectasis, which ultimately leads to the appearance and progression of respiratory failure, as well as to a decrease in the quality of life of patients. Insufficient awareness of this disease among doctors leads to later diagnosis, and complex conservative therapy in the absence of specific treatment for WCS entails a positive effect only in the short term. **The aim.** Demonstration of a clinical case of a rare respiratory disease – WCS in a 35-year-old man. **Conclusion.** This case illustrates the complexities of diagnosing and treating WCS and highlights the importance of raising awareness among healthcare workers regarding this disease.

Key words: Williams – Campbell syndrome, rare lung diseases, bronchiectasis.

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

Funding. The study was conducted without the participation of sponsors.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The patient has provided voluntary informed consent for the publication of this clinical observation, examination results, and treatment.

© Uryasev O.M. et al., 2025

For citation: Uryasev O.M., Korshunova L.V., Shakhonov A.V., Chervyakov A.E., Stezhkina E.V., Uryaseva Yu.B. Rare lung diseases: Williams – Campbell syndrome. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 608–612 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-608-612

Врожденные пороки развития бронхолегочной системы сопровождаются структурными и функциональными нарушениями, создавая тем самым благоприятные условия для возникновения рецидивирующих инфекций. Микробная колонизация нижних дыха-

тельных путей (ДП) приводит к развитию хронического воспаления и нарушению в работе основного механизма защиты — мукоцилиарного клиренса, что является предрасполагающим фактором в формировании бронхоэктазов [1, 2].

Синдром Вильямса—Кэмпбелла (СВК) представляет собой пример заболевания, при котором развитию бронхоэктазов способствуют как наследственные факторы, так и приобретенные изменения, связанные с рецидивирующей инфекцией ДП.

СВК — редкий врожденный порок развития, характеризующийся дефицитом или полным отсутствием хряща преимущественно в субсегментарных бронхах, что приводит к образованию бронхоэктазов [3].

Этот порок впервые был описан *H. Williams* и *P. Campbell* в 1960 г. по результатам наблюдения 5 пациентов с генерализованными бронхоэктазами, выявленными с помощью бронхографии и бронхоскопии, в виде баллонной дилатации бронхов в период вдоха и коллапса ДП при выдохе. При аутопсии выявлено расширение мягких на ощупь субсегментарных отделов бронхов по сравнению с нормальными органами [4].

Целью работы является демонстрация клинического наблюдения СВК у мужчины 35 лет, представляющего интерес для понимания течения этого редкого заболевания.

Клиническое наблюдение

Мужчина 1989 года рождения (возраст 35 лет) в январе 2025 г. был направлен на госпитализацию в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница».

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с вязкой трудноотделяемой мокротой гнойного характера, преимущественно в утренние часы, одышку, возникающую в покое.

Из анамнеза известно о частых пневмониях и гнойных рецидивирующих бронхитах с обструктивным синдромом, беспокоящих с младенчества. В связи с ранним дебютом бронхолегочного процесса заподозрен муковисцидоз. В возрасте 2 лет у пациента был выполнен потовый тест (результат отрицательный), диагноз кистозный фиброз исключен. В дальнейшем с учетом часто повторяющихся эпизодов бронхообструкции установлен диагноз бронхиальная астма (БА).

На фоне назначенной базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) / длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) у пациента сохранялся обструктивный синдром и кашель с гнойной мокротой, а также явления дыхательной недостаточности в периоды обострений. Достичь ремиссии позволяли курсы антибактериальной терапии.

В возрасте 8 лет была впервые проведена бронхоскопия, по результатам которой получено большое количество гнойного отделяемого. После купирования обострения бронхолегочного процесса и в связи с недоступностью в регионе на тот момент рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) принято решение о проведении бронхографии, по данным которой выявлены распространенные бронхоэктазы, на вдохе отмечалось «баллонизирующее» расширение бронхов, на выдохе — их спадание. После проведенной диагностической манипуляции отмечено значительное ухудшение состояния больного в связи с повторным обострением гнойного бронхита. На основании характерной бронхографической картины установлен диагноз СВК, а диагноз БА был снят.

С тех пор пациент периодически наблюдался амбулаторно. Регулярно получал бронходилатационную терапию,

иГКС, мукоактивные препараты. Обострения заболевания наблюдались в среднем 2–3 раза в год, при этом требовалась эмпирическая системная антибактериальная терапия. Результаты микробиологического мониторинга в те годы характеризовались выявлением стандартной для внебольничных инфекций флоры без обнаружения патогномичных для бронхоэктазов возбудителей, таких как *Pseudomonas aeruginosa*.

Последние несколько лет у больного отмечается прогрессирующее ухудшение, заключающееся в увеличении количества обострений до 5–6 раз в год, усилении явлений дыхательной недостаточности, которая стала наблюдаться при незначительной физической нагрузке и в покое, в т. ч. во время ремиссии заболевания.

Курение и профессиональные вредности отрицает. Особый интерес представляет семейный анамнез. Женат, у 3-летней дочери наблюдается схожая клиническая картина, заключающаяся в рано возникшем рецидивирующем обструктивном синдроме с гнойным бронхитом. Скрининг на муковисцидоз при помощи иммунореактивного трипсиногена отрицательный.

При первичном осмотре состояние пациента расценено как среднетяжелое. Температура тела 36,8 °С. Индекс массы тела — 29,7 кг / м². Лицо с цианотичным оттенком. Заметная выраженная деформация ногтевых пластин по типу «часовых стекол» и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». В легких дыхание жесткое, гудящие, влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20 в минуту. Содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO₂), — 85 % без респираторной поддержки, на фоне оксигенотерапии через назальную канюлю (скорость потока — 2–3 л / мин) — 95 %.

По результатам лабораторного обследования выявлен эритроцитоз ($6,1 \times 10^{12}$ / л), повышение количества гемоглобина (171 г / л), что соответствует проявлениям хронической дыхательной недостаточности. Также наблюдался нейтрофильный (82 %) лейкоцитоз ($15,82 \times 10^9$ / л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение уровня С-реактивного белка (27,1 мг / л) и фибриногена (4,4 г / л), что указывает на активный бактериальный инфекционный процесс.

По данным спирометрии:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 17 %;
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 25 %;
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 42 %;
- индекс Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ) — 0,32;
- индекс Генслера (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) — 0,54;
- объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 25, 50 или 75 % ФЖЕЛ (максимальная объемная скорость выдоха — МОС): МОС₂₅ — 10 %, МОС₅₀ — 6 %, МОС₇₅ — 6 %.

Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу, крайне резко выраженные нарушения по обструктивному типу. Проба с бронхолитическим препаратом отрицательная (прирост ОФВ₁ — 2 %).

Проведена РКТ органов грудной клетки (рис. 1, 2), по данным которой в легких с обеих сторон по всем полям прослеживаются выраженная центриацинарная, панлобулярная эмфизема и деструкция легочной ткани с обедненной васкуляризацией. Слева нижняя доля уменьшена в размерах, уплотнена по типу консолидации со сближенными расширенными по типу бронхоэктазов бронхами, в некоторых определяются следы жидкости. Справа в средней и нижней долях, слева в языковых сегментах верхних



Рис. 1. Генерализованные бронхоэктазы по данным рентгеновской компьютерной томографии у пациента с синдромом Вильямса—Кэмпбелла. Аксиальная проекция

Figure 1. Generalized bronchiectasis as demonstrated by X-ray computed tomography in a patient with Williams – Campbell syndrome. Axial projection

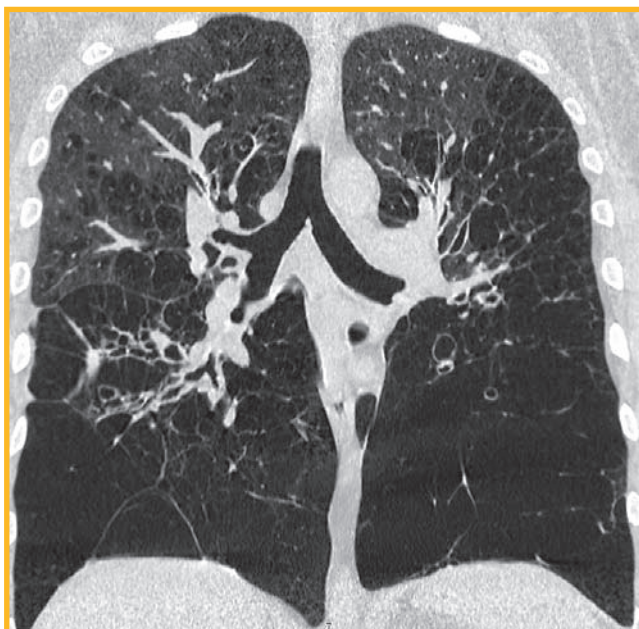


Рис. 2. Генерализованные бронхоэктазы по данным рентгеновской компьютерной томографии у пациента с синдромом Вильямса—Кэмпбелла. Коронарная проекция

Figure 2. Generalized bronchiectasis as demonstrated by X-ray computed tomography in a patient with Williams – Campbell syndrome. Coronal view

и нижних долей прослеживаются смешанные бронхоэктазы, единичные из них — со следами жидкости. Справа в S2 верхней доли и S6 нижней доли отмечаются солидные очаги без четких контуров, симптом «дерева в почках». Стенки бронхов уплотнены (симптом «рельсов»).

По результатам обследований сформулирован окончательный диагноз — СВК (бронхолегочная гипоплазия, хронический смешанный бронхит, бронхоэктазы с двусторонней локализацией). Дыхательная недостаточность 2-й степени.

С целью санации бронхиального дерева пациенту была выполнена фибробронхоскопия, по данным которой об-

наружено следующее: слизистая оболочка бронхов обоих легких утолщена, умеренно отечна и гиперемирована; просветы всех бронхов в пределах видимости свободны, сужены за счет отечной и утолщенной слизистой, больше в бронхах нижних долей средней доли справа и язычковых сегментов слева. Отмечается деформация бронхов на уровне субсегментарных и дистальнее, преимущественно в бронхах нижних долей и средней доли справа. Обнаружено значительное количество гнойного отделяемого с обеих сторон. При последующем бактериологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа выделена культура *Enterobacter cloacae* 10⁸.

Лечение пациента состояло из нескольких компонентов — оксигенотерапии, кинезитерапии (постуральный дренаж, дыхательная гимнастика), антибактериальной (цефоперазон / сульбактам 4 г в сутки), мукоактивной (ацетилцистеин 600 мг в сутки, раствор 7%-ного NaCl с 0,1%-ной гиалуроновой кислотой по 4 мл ингаляционно через небулайзер 2 раза в день), бронхолитической (ипратропия бромид 250 мкг + фенотерола гидробромид 500 мкг по 18 капель + 2 мл раствора 0,9%-ного NaCl ингаляционно через небулайзер 4 раза в день) терапии.

На 14-й день пребывания в стационаре пациент был выписан со значительным улучшением. Характер мокроты изменился, стал слизистым, количество мокроты уменьшилось, одышка беспокоит меньше. Кожные покровы физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, гудящие хрипы с обеих сторон. SpO₂ без респираторной поддержки — 93 %, но при незначительной физической нагрузке (ходьба по палате) снижается до 89–90 %, ЧДД — 17–18 в минуту.

При выписке даны следующие рекомендации: регулярная кинезитерапия, оксигенотерапия, будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день длительно, тиотропия бромид 2,5 мкг 1 доза в обед длительно, эрдостеин 300 мг по 1 капсуле 2 раза в день 5 дней. С иммуномодулирующей, мукорегулирующей и противовоспалительной целью назначен азитромицин 250 мг по интермиттирующей схеме.

Обсуждение

По результатам клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики СВК, с которыми закономерно сталкивается медицинский персонал при ведении пациентов с редкими врожденными аномалиями. Первоначально у больного был заподозрен муковисцидоз, но по результатам потовой пробы данный диагноз был исключен. Затем пациенту в связи с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом установлен диагноз БА, но при комбинированной терапии ИГКС / ДДБА должный эффект отсутствовал. В силу гетерогенности БА и разнообразия ее клинических проявлений требуется тщательная дифференциальная диагностика, особенно при атипичных симптомах или отсутствии ответа на стандартную терапию, что актуально для случаев СВК [5, 6].

Что касается семейного анамнеза, то следует отметить, что у дочери пациента требуется дообследование на наличие СВК, а при подтверждении диагноза будет подчеркнута генетическая детерминанта патологии. Однако в литературе представлено единственное наблюдение за пациентом с СВК и его здоровым монозиготным братом-близнецом. У обследуемых не было анамнеза рецидивирующих инфекций нижних ДП

до момента, пока они оба не заболели пневмонией в возрасте 13 лет, но только у одного из них впоследствии развился СВК. При отсутствии убедительных доказательств в пользу чисто генетической или чисто экологической причины указывается на необходимость комплексного подхода к изучению этиологии, при котором учитывается роль как наследственных факторов, так и окружающей среды [7].

Ключевую роль в диагностике СВК играют методы лучевой диагностики. В конце прошлого века на территории Рязанской области РКТ была недоступна, в связи с этим пациенту, несмотря на риск обострения бронхолегочного процесса, была проведена бронхография, на основании которой и был установлен диагноз. В качестве более современного метода визуализации используется динамическая РКТ, по результатам которой выявляются патогномичные для данного заболевания признаки — инспираторное баллонирование с экспираторным коллапсом бронхов субсегментарных бронхов. По данным трехмерной компьютерно-томографической реконструкции трахеобронхиального дерева может быть выявлено отсутствие или неполноценность хрящевых колец в пораженных бронхах [8].

При применении комплексной консервативной терапии продемонстрирована ее эффективность в краткосрочной перспективе, но с учетом отсутствия на данный момент специфического лечения необходимы дальнейшие поиски более эффективных методов. В частности, разработан новый перспективный препарат из группы ингибиторов дипептидилпептидазы — бренсокариб, при назначении которого снижается активность нейтрофильной эластазы. В настоящее время проходят клинические испытания, по результатам которых показано увеличение времени до первого обострения по сравнению с плацебо ($p = 0,03$ — для бренсокариба 10 мг по сравнению с плацебо; $p = 0,04$ — для бренсокариба 25 мг по сравнению с плацебо) [9]. Что касается хирургического лечения, то в литературе описаны случаи успешной трансплантации легких у пациентов с СВК [10].

Заключение

СВК — крайне редкое заболевание, вероятно, генетической природы, при котором требуются как можно более ранняя диагностика и своевременное назначение комплексного консервативного лечения. Несмотря на отсутствие специфической терапии, ведутся перспективные разработки и исследования новых лекарственных средств, которые могут открыть новые возможности для лечения пациентов с бронхоэктазами.

Литература

1. Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Козлов Р.С. и др. Бронхоэктазы: обзор литературы при подготовке клинических рекоменда-

- ций 2024 года. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 158–174. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-158-174.
2. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 4–17. DOI: 10.17116/terarkh20178934-17.
3. Rohilla M., Previgliano C., Geimadi A., Sangster G. Williams–Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep*. 2021; 7 (1): 20200052. DOI: 10.1259/bjrcr.20200052.
4. Williams H., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child*. 1960; 35 (180): 182–191. DOI: 10.1136/adc.35.180.182.
5. Бяловский Ю.Ю., Глотов С.И., Ракитина И.С., Ермачкова А.Н. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2024; 32 (1): 145–158. DOI: 10.17816/PAVLOVJ181606.
6. Бельх Н.А., Пизнур И.В., Лебедева И.Н., Смирнова В.В. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в Рязанской области. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2024; 12 (3): 347–354. DOI: 10.23888/HMJ2024123347-354.
7. Sellmer L., Spiro J., Chalmers J. et al. Williams–Campbell syndrome case series and discordant twins. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (5): 00219–02024. DOI: 10.1183/23120541.00219-2024.
8. Ghosh S. Williams–Campbell syndrome. *Radiology*. 2022; 302 (2): 274. DOI: 10.1148/radiol.2021211621.
9. Chalmers J.D., Haworth C.S., Metersky M.L. et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor Brensocatib in bronchiectasis. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (22): 2127–2137. DOI: 10.1056/NEJMoa2021713.
10. Burguete S.R., Levine S.M., Restrepo M.I. et al. Lung transplantation for Williams–Campbell syndrome with a probable familial association. *Respir. Care*. 2012; 57 (9): 1505–1508. DOI: 10.4187/respcare.01484.

Поступила: 28.03.25
Принята к печати: 09.06.25

References

1. Avdeev S.N., Kondratyeva E. I., Kozlov R. S. et al. [Bronchiectasis: literature review for preparation of 2024 clinical guidelines]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 158–174. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-158-174 (in Russian).
2. Chuchalin A.G. [Bronchiectasis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (3): 4–17. DOI: 10.17116/terarkh20178934-17 (in Russian).
3. Rohilla M., Previgliano C., Geimadi A., Sangster G. Williams–Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. *BJR Case Rep*. 2021; 7 (1): 20200052. DOI: 10.1259/bjrcr.20200052.
4. Williams H., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child*. 1960; 35 (180): 182–191. DOI: 10.1136/adc.35.180.182.
5. Byalovskiy Y.Yu., Glotov S.I., Rakitina I.S., Ermachkova A.N. [Pathogenetic aspects of bronchial asthma phenotyping]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2024; 32 (1): 145–158. DOI: 10.17816/PAVLOVJ181606 (in Russian).
6. Belykh N.A., Piznyur I.V., Lebedeva I.N., Smirnova V.V. [Dynamics of prevalence of bronchial asthma in children in the Ryzan region. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2024; 12 (3): 347–354. DOI: 10.23888/HMJ2024123347-354 (in Russian).
7. Sellmer L., Spiro J., Chalmers J. et al. Williams–Campbell syndrome case series and discordant twins. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (5): 00219–02024. DOI: 10.1183/23120541.00219-2024.
8. Ghosh S. Williams–Campbell syndrome. *Radiology*. 2022; 302 (2): 274. DOI: 10.1148/radiol.2021211621.
9. Chalmers J.D., Haworth C.S., Metersky M.L. et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor Brensocatib in bronchiectasis. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (22): 2127–2137. DOI: 10.1056/NEJMoa2021713.
10. Burguete S.R., Levine S.M., Restrepo M.I. et al. Lung transplantation for Williams–Campbell syndrome with a probable familial association. *Respir. Care*. 2012; 57 (9): 1505–1508. DOI: 10.4187/respcare.01484.

Received: March 28, 2025
Accepted for publication: June 09, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Урясьев Олег Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (SPIN-код: 7903-4609; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Oleg M. Uryasev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-02; e-mail: uryasev08@yandex.ru (SPIN-code: 7903-4609; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>)

Коршунова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-01; e-mail: post_luda@mail.ru (SPIN-код: 4694-3605; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>)

Lyudmila V. Korshunova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-01; e-mail: post_luda@mail.ru (SPIN-code: 4694-3605; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>)

Шаханов Антон Валерьевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-01; e-mail: shakhanovav@gmail.com (SPIN-код: 6378-4031; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>)

Anton V. Shakhanov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-01; e-mail: shakhanovav@gmail.com (SPIN-code: 6378-4031; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>)

Federation; tel.: (4912) 97-18-01; e-mail: shakhanovav@gmail.com (SPIN-code: 6378-4031; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>)

Червяков Александр Эдуардович — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-01; e-mail: chervyakov.1997@list.ru (SPIN-код: 8819-8005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7904-0530>)

Aleksandr E. Chervyakov, Assistant, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-01; e-mail: chervyakov.1997@list.ru (SPIN-code: 8819-8005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7904-0530>)

Стежкина Елена Викторовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (SPIN-код: 2262-2771; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

Elena V. Stezhkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (SPIN-code: 2262-2771; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

Урясьева Юлия Борисовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница»; тел.: (4912) 36-26-72; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9360-5272>)

Yulia B. Uryaseva, Pulmonologist, Pulmonology Department, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Hospital"; tel.: (4912) 36-26-72; e-mail: uryasev08@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9360-5272>)

Участие авторов

Урясьев О.М. — участие в разработке концепции и дизайна, утверждение окончательного варианта статьи

Коршунова Л.В. — доработка и редактирование статьи

Шаханов А.В. — доработка и редактирование статьи

Червяков А.Э. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных о пациенте, литературный обзор, подготовка статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Стежкина Е.В. — ведение пациента на амбулаторном звене, сбор данных о пациенте

Урясьева Ю.Б. — ведение пациента в стационаре, сбор данных о пациенте
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

Uryasyev O.M. — participation in the development of the concept and design, approval of the final version of the article

Korshunova L.V. — revision and editing of the article

Shakhanov A.V. — revision and editing of the article

Chervyakov A.E. — collection, analysis and interpretation of the obtained data on the patient, literature review, preparation of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Stezhkina E.V. — patient management in the outpatient setting, collection of patient data

Uryaseva Yu.B. — patient management in the hospital, collection of patient data
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.

Андрей Львович Черняев. К 75-летию со дня рождения

Andrey L. Chernyaev. To the 75th birthday



19 августа 2025 г. исполняется 75 лет главному научно-сотруднику лаборатории патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, члену редакционной коллегии журнала «Пульмонология» Андрею Львовичу Черняеву.

По окончании в 1974 г. лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова Андрей Львович поступил в ординатуру, затем в аспирантуру при НИИ морфологии человека АМН СССР. Защитил кандидатскую, а в 1990 г. — докторскую диссертацию. В 1979–1990 гг. работал в отделе географической патологии под руководством профессора А.А.Жаворонкова.

Научные интересы А.Л.Черняева сформировались под влиянием идей академика А.П.Авцына — выдающегося, самобытного ученого и оригинального мыслителя, учеником и последователем которого стал Андрей Львович. В стенах НИИ морфологии человека А.Л.Черняев был активно вовлечен в изучение географической и экологической патологии сердца и легких, решение вопросов морфологии и морфогенеза заболеваний легких. Следует отметить, что забытые на некоторое время проблемы патологии человека на Севере и в условиях высокогорья, которым были посвящены многочисленные экспедиции с участием Андрея Львовича, вновь становятся актуальными.

Работе в лаборатории патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Андрей Львович посвятил без малого 34 года, его научные интересы связаны с патологией органов дыхания. Под

руководством академика РАН А.Г.Чучалина работы А.Л.Черняева и сотрудников лаборатории были направлены на изучение хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, факторов влияния внешней среды на развитие хронических болезней легких, в частности, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также вопросов дифференциальной диагностики и патогенеза интерстициальных и редких заболеваний легких. Научные исследования Андрея Львовича внесли существенный вклад в понимание патогенеза вирусных заболеваний — гриппа АН1N1, COVID-19, а результаты многолетней работы нашли отражение в более чем 650 научных трудах. В соавторстве с М.В.Самсоновой А.Л.Черняев выпустил первый в России атлас по патологической анатомии заболеваний легких, переизданный дважды. Андрей Львович ведет активную консультативную работу, является признанным авторитетом в диагностике болезней легких не только в стране, но и за ее пределами.

Под руководством А.Л.Черняева выполнены и защищены 10 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Параллельно с научной деятельностью Андрей Львович много лет трудился на ниве подготовки будущих врачей-патологоанатомов, уделяя особое внимание не только методике патологоанатомического вскрытия, но и соблюдению деонтологических и этических норм.

Врач-патологоанатом высшей категории А.Л.Черняев удостоен почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации» (2007), что явилось высочайшим признанием его профессионализма.

А.Л.Черняев принимает активное участие в работе научных конференций и конгрессов, его лекции с огромным интересом воспринимаются слушателями. Андрей Львович пользуется безграничным авторитетом и уважением у коллег не только в собственном коллективе, он бесконечно готов делиться знаниями с «младшими», обсуждать насущные и философские проблемы клинической медицины и патологической анатомии с коллегами смежных специальностей.

Невзирая на возраст, Андрей Львович — неутомимый трудолюбивый и душа коллектива, обладает редчайшим даром — уважать своих учеников и искренне гордиться их успехами!

Коллективы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, НИИ морфологии человека им. академика А.П.Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В.Петровского», редакция журнала «Пульмонология», коллеги и друзья сердечно поздравляют дорогого Андрея Львовича с замечательной датой, желают ему крепкого здоровья, долгих лет плодотворной работы, новых творческих планов и успехов!

Александр Игоревич Синопальников. К 70-летию со дня рождения

Aleksandr I. Sinopal'nikov. To the 70th birthday



7 сентября 2025 г. отмечает свой юбилей замечательный человек — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО), заслуженный врач Российской Федерации, академик РАЕН, член экспертного Совета ВАК Минобрнауки России по специальности «Пульмонология», член исполкома Российского респираторного общества, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Александр Игоревич Синопальников.

В 1978 г. А.И.Синопальников с отличием окончил лечебный факультет Первого ММИ им. И.М.Сеченова и продолжил обучение в клинической ординатуре, затем — в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии № 1.

В 1983 г. после защиты кандидатской диссертации А.И.Синопальников был призван в ряды Вооруженных сил СССР. В 1985 г. старший лейтенант медицинской службы А.И.Синопальников стал преподавателем кафедры терапии Военно-медицинского факультета при Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей. Внимание молодого ученого привлекали пациенты с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, интересовали проблемы пульмонологии. Итогом научной и практической работы в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко стала блестящая

защита в 1991 г. докторской диссертации. В 1994 г. А.И.Синопальникову присвоено ученое звание профессор.

В 2000 г. Александр Игоревич возглавил кафедру пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России и стал главным внештатным пульмонологом Министерства обороны Российской Федерации, а в 2009 г. завершил военную карьеру в звании полковника медицинской службы.

В 2011 г. Александр Игоревич принял вновь созданную кафедру пульмонологии РМАНПО. Благодаря авторитету заведующего кафедра заняла достойное место в составе терапевтического факультета РМАНПО. В своей педагогической деятельности А.И.Синопальников стремится находить интересные формы, передавая знания клиническим ординаторам, врачам в рамках программ переподготовки и повышения квалификации.

А.И.Синопальников является одним из соавторов национальных клинических рекомендаций, в т. ч. по ведению взрослых больных внебольничной и нозокомиальной пневмонией, острого и хронического бронхита, ХОБЛ, автором ряда монографий, руководств (в частности «Респираторная медицина»), практических пособий, более 500 публикаций в медицинской периодической печати.

Александр Игоревич стал одним из вдохновителей и организаторов регулярных научно-практических конференций — «Диагностика и лечение болезней органов дыхания», «Дыхание. Диалог пульмонолога и терапевта», пользующихся неизменным интересом специалистов-медиков.

Невозможно не отметить лекторские качества Александра Игоревича. В последние несколько лет регулярно проводятся клиничко-рентгенологические консилиумы, возглавляемые заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии профессором И.Е.Тюриным и заведующим кафедрой пульмонологии РМАНПО А.И.Синопальниковым. Благодаря профессиональным и человеческим качествам, глубочайшим практическим и научным профессиональным знаниям и ораторскому мастерству Александр Игоревич снискал уважение своих сотрудников и коллег, завоевал огромный авторитет широкой врачебной аудитории, как отечественной, так и зарубежной.

От имени редакции журнала «Пульмонология» желаем Александру Игоревичу и его близким крепкого здоровья и новых профессиональных достижений!

Глеб Борисович Федосеев. К 95-летию со дня рождения

Gleb B. Fedoseev. To the 95th birthday



Глеб Борисович Федосеев родился 4 сентября 1930 г. в Ленинграде — городе, с которым неразрывно была связана вся его жизнь, в семье ленинградских интеллигентов (отец — инженер, мать — врач). Детство Глеба Борисовича пришлось на трудные военные годы, когда семья в течение нескольких лет находилась в эвакуации. В 1948 г. Глеб Борисович поступил в Первый Ленинградский медицинский институт имени академика И.П.Павлова. По окончании института в 1954 г. был зачислен в клиническую ординатуру, затем в аспирантуру на кафедру госпитальной терапии. После защиты в 1962 г. кандидатской диссертации на тему «О нарушениях регуляции легочного дыхания у больных бронхиальной астмой» он становится ассистентом, а с 1965 г. — доцентом кафедры госпитальной терапии.

В 1970 г. Глеб Борисович защитил докторскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы» и был избран на должность профессора кафедры.

Профессор Федосеев был блестящим клиницистом-терапевтом, однако его основными научными интересами являлись пульмонология и аллергология.

Большинство работ Глеба Борисовича и его учеников посвящены изучению механизмов патогенеза, диагностике, разработке методов лечения больных бронхиальной астмой (БА). Одним из первых в стране он заявил о гетерогенности БА, а в 1982–1984 гг. расширил классификацию БА А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969), включив в нее 10 клинико-патогенетических вариантов. Кроме того, Г.Б.Федосеев предложил выделять состояние предболезни — предастму.

В 1975 г., после смерти П.К.Булатова, Глеб Борисович занял должность заведующего кафедрой госпитальной терапии Первого Ленинградского медицинского института имени академика И.П.Павлова, которой руководил более четверти века — до 2001 г.

Одним из главных достижений Глеба Борисовича стало создание научной школы изучения БА, которая получила признание далеко за пределами России. Под его руководством были выполнены и успешно защищены 75 кандидатских и 27 докторских диссертаций. Среди учеников Глеба Борисовича — ведущие специалисты в области пульмонологии и аллергологии, работающие в различных регионах России и зарубежных странах. Г.Б.Федосеев был известен как блестящий лектор, педагог и врач. Его клинические разборы, лекции и выступления на различных врачебных форумах собирали большую аудиторию врачей различных специальностей. Коллеги отмечали, что его выступления всегда содержали самую современную информацию и отличались нестандартностью изложения и свежестью мысли.

С 1973 г. в течение 20 лет профессор Федосеев занимал должность заместителя директора Всесоюзного научно-исследовательского института Министерства здравоохранения СССР по научной работе. Совместно с Н.В.Путовым им была разработана классификация неспецифических заболеваний легких. Глеб Борисович был организатором ежегодных всесоюзных конференций с участием ведущих терапевтов, пульмонологов, на которых обсуждались вопросы классификации заболеваний легких — хронической пневмонии, хронического бронхита и т. п. С 1974 г. Глеб Борисович являлся председателем проблемной комиссии «Патология органов дыхания». Он был принят в члены Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS), Международной академии пульмонологов и хирургов, Американского колледжа пульмонологов. Неоднократно принимал участие в конгрессах ERS.

Еще одним важнейшим направлением научной, организационной и врачебной деятельности Глеба Борисовича, несомненно, была аллергология. Благодаря его энергии, целеустремленности в 1970-х гг.

в Ленинграде создана аллергологическая служба. С 1978 г. более 35 лет он был главным внештатным аллергологом Ленинграда. Во многом заслугой Глеба Борисовича является создание районных и межрайонных аллергологических кабинетов, их оснащение и повышение квалификации аллергологов.

С 1982 г., в течение более 35 лет, Г.Б.Федосеев был бессменным председателем Правления Ленинградского общества терапевтов им. С.П.Боткина. Глеб Борисович входил в состав Правления Российского научного общества терапевтов, большая работа проводилась им по организации постоянного повышения уровня знаний и квалификации врачей первичного звена.

С 1992 г. Глеб Борисович являлся главным редактором журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», основанного им в год 200-летия первого российского медицинского журнала «Санкт-Петербургские врачебные ведомости» Ф.К.Удена. Этот журнал, ориентированный на практикующих врачей, особенно терапевтов, выполнял важную образовательную и научную функцию.

В период 2003–2015 гг. по приказу Минздрава России Глеб Борисович являлся главным внештатным терапевтом Северо-Западного федерального округа (СЗФО). С этого времени по инициативе профессора Федосеева проводились конференции терапевтов в областных центрах СЗФО «Избранные вопросы заболеваний внутренних органов. Современные методы диагностики и лечения».

С 2002 г. Глеб Борисович являлся главным организатором ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и СЗФО, проходивших с участием ведущих специалистов северной столицы и других городов страны. Под руководством Г.Б.Федосеева проведено 18 конгрессов (последний — в апреле 2019 г.). Но жизнь продолжается, и в этом году состоится 24-й конгресс, посвященный памяти Г.Б.Федосеева.

С 2008 г. постоянно проводились циклы повышения квалификации врачей, организованные Санкт-Петербургским обществом терапевтов им. С.П.Боткина совместно с кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) последипломного образования Первого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

по различным вопросам терапии и смежных дисциплин.

Глеб Борисович являлся членом редколлегии Российского аллергологического журнала, журналов «Пульмонология», «Терапевтический архив» и «Терапия».

Научное наследие Г.Б.Федосеева впечатляет своим объемом и значимостью: он является автором, соавтором и титульным редактором 19 монографий, редактором и автором 4 сборников научных трудов, автором и соавтором более 420 статей, в т. ч. опубликованных в зарубежных журналах, 7 изобретений.

Выдающиеся заслуги Г.Б.Федосеева получили широкое признание научного сообщества и государства. В 1999 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2014 г. — членом-корреспондентом РАН. За плодотворную многолетнюю работу профессор Г.Б.Федосеев был удостоен многочисленных государственных наград: орденов «Знак Почета» (1976) и Трудового Красного Знамени (1986), звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1980), медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением», знака «Отличник здравоохранения», медали «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», медали ВДНХ.

Г.Б.Федосеев скоропостижно скончался 11 мая 2019 г. в Санкт-Петербурге, похоронен на Большеохтинском кладбище рядом со своей женой. Его смерть стала большой утратой для российской медицины, однако созданное им научное наследие продолжает жить и развиваться. Созданная им научная школа продолжает функционировать, ученики работают в ведущих медицинских учреждениях страны, передавая накопленные знания и опыт новым поколениям врачей. Многие его ученики работают в странах ближнего и дальнего зарубежья (Азербайджан, Казахстан, Узбекистан, КНР, КНДР, Ливан, Иран, Сирия, Куба).

Вся жизнь Г.Б.Федосеева была посвящена служению науке и медицине, он сумел соединить в себе качества выдающегося ученого, блестящего педагога, талантливого организатора, чуткого врача. Ученики и коллеги Глеба Борисовича Федосеева навсегда сохранят память о нем в своих сердцах.



Алексей Алексеевич Приймак (1932–2018) — доктор медицинских наук, профессор, фтизиатр, хирург, заслуженный деятель науки, академик-секретарь Академии электротехнических наук, академик Академии медико-технических наук, лауреат Премии Совета министров СССР

Алексей Алексеевич Приймак родился 6 марта 1932 г. в станице Медведовской Краснодарского края. В 1956 г. окончил Куйбышевский государственный медицинский институт. Работал практическим хирургом Центральной районной больницы (1956–1958), фтизиатром, руководил хирургическим отделом Воронежского противотуберкулезного диспансера (1959–1969). В 1966 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В 1969 г. А.А.Приймак был приглашен в Центральный НИИ туберкулеза АМН СССР, где работал в должности старшего научного сотрудника, а после защиты в 1972 г. диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук возглавил отделение легочно-дыхательной недостаточности и трансплантации легких. В 1980 г. Алексей Алексеевич занял должность директора Российского НИИ туберкулеза Минздрава России (1980–1998), в 1992 г. — заведующего кафедрой туберкулеза факультета послевузовского профессионального образо-

вания врачей Первого ММИ им. И.М.Сеченова (1992–2011).

Исследования А.А.Приймака посвящены различным аспектам торакальной хирургии, в т. ч. изучению эмпием плевры различного происхождения. В 1972 г. в Центральном туберкулезном институте после обширных экспериментальных исследований впервые в клинике был успешно применен «живой» сердечно-легочный гетерокомплекс для лечения дыхательной недостаточности с метаболическими нарушениями.

А.А.Приймак основал школу по разработке новой аппаратуры во фтизиатрии (электрическая стимуляция диафрагмы, игольно-струйный инъектор, аппарат для длительного введения лекарственных веществ, впервые у больных туберкулезом разработана гипербарическая оксигенация и др.). При его непосредственном участии создан Федеральный компьютерный центр для мониторинга туберкулеза.

А.А.Приймак вел активную педагогическую деятельность, им разработаны стандарты последипломного обучения фтизиатров, впервые внедрен метод медико-технических инноваций на совместных занятиях врачей и производителей аппаратуры. Как организатор А.А.Приймак отстаивал в России и за рубежом приоритеты отечественной фтизиатрии. Под руководством А.А.Приймака разработана концепция развития проблем фтизиопульмонологии, созданы республиканские научная и практическая программы по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации (1998). Так, Минздравом России (1995) разработаны и утверждены стандарты медико-технического оснащения фтизиатрической службы.

А.А.Приймак являлся членом Ученого совета Минздрава России, председателем Совета всероссийских научных обществ (1980–1990), главным фтизиатром Минздрава России (1980–1998), главным редактором журнала «Туберкулез и экология» (1990–1998), председателем Ученого совета по защите диссертаций (1980–1998).

А.А.Приймаком сформирована солидная школа фтизиатров. Под его руководством защищены более 40 кандидатских, 9 докторских диссертаций, 5 работ на соискание ученой степени доктора медицины в электротехнике.

Алексей Алексеевич Приймак — автор около 400 печатных работ, 20 свидетельств на изобретения и патенты, 5 монографий, лауреат Премии Совета министров СССР (1991), награжден орденами и медалями.



ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Тобрамицин

Раствор для ингаляций для пациентов
с муковисцидозом

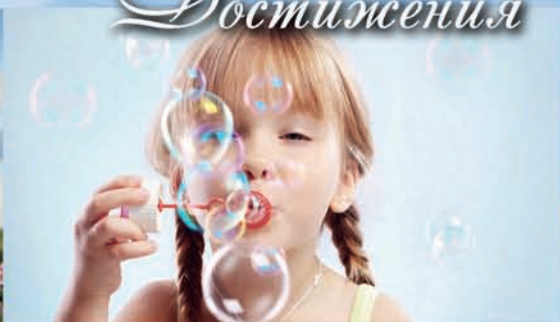
Препарат первого выбора в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.
Замедляет прогрессирование нарушений легочной функции у пациентов
с муковисцидозом,
начиная с шестилетнего возраста.

Вместе в будущее!

Здоровье



Достижения



Творчество



Путешествия



Мечты



Учеба



Качество, соответствующее
международным стандартам

