

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 35, № 5, 2025



Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей

Интерстициальные заболевания легких

Приобретенные кожно-легочные синдромы





XXXV НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО БОЛЕЗНЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

14-17 октября 2025 года

Адрес: Москва, площадь Евразии, дом 2, Бизнес-центр
«Рэдиссон Славянская». Очный формат мероприятия

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает вас принять участие в работе XXXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. Приказ Минздрава РФ №756 от 28 декабря 2024 года (пункт №113.8).

Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российское респираторное общество

К участию в конгрессе приглашаются специалисты: пульмонологи, терапевты, врачи общей практики (семейная медицина), фтизиатры, аллергологи-иммунологи, торакальные хирурги, оториноларингологи, педиатры, инфекционисты, онкологи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения, рентгенологи и специалисты лучевой диагностики, реабилитологи, специалисты функциональной диагностики, студенты старших курсов медицинских ВУЗов.

Зона практических навыков

Мастер классы для врачей первичного звена и медицинского персонала.

Научная программа Конгресса

подана на аккредитацию в системе
непрерывного медицинского образования

- Инновационные подходы в диагностике и лечении хронической обструктивной болезни лёгких
- Современные стратегии ведения пациентов с бронхиальной астмой тяжёлого течения
- Интерстициальные и орфанные заболевания лёгких: диагностика, лечение, маршрутизация пациентов
- Респираторные инфекции: новые возбудители, антибиотикорезистентность и протоколы лечения
- Онкопульмонология: скрининг, ранняя диагностика и инновационные методы лечения
- Туберкулёз и микобактериозы: современные вызовы и пути решения
- Аллергические заболевания дыхательных путей: от патогенеза к таргетной терапии
- Педиатрическая секция: вопросы респираторных заболеваний и их ведения у детей и подростков

В рамках работы Конгресса состоится ВЫСТАВКА лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 1 октября 2025 года по электронной почте:
pulmokongress@mail.ru, angelkam@yandex.ru или телефону **+7 (910) 465-19-06**

Регистрация на Конгресс открыта на сайте РРО.

Также по вопросам регистрации с организаторами конгресса можно связаться по электронной почте или телефону:

✉ **e-lineva@list.ru** ☎ **+7 (926) 032-55-17 (Екатерина)**

www.spulmo.ru

Логистика. По всем вопросам, связанным с проездом до места проведения Конгресса и обратно, а также вопросам размещения в гостинице обращайтесь по электронной почте: **pulmocongress@yandex.ru** или по телефонам **+7 (903) 132-73-02, +7 (495) 204-18-53**





Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой 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, председатель правления Российского респираторного общества

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Перед Вами новый выпуск журнала «Пульмонология», приуроченный к XXXV Национальному конгрессу по болезням органов дыхания. В номере рассматриваются актуальные вопросы диагностики и лечения респираторных заболеваний у детей и взрослых.

Бронхиальная астма (БА) остается наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей у детей. В передовой статье *С.Ю.Терещенко* и *М.В.Смольниковой* «Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей» убедительно продемонстрировано, что БА представляет собой не единое заболевание, а спектр различных эндотипов и фенотипов. Показано, что определение фенотипов и эндотипов БА имеет критическое значение для персонализации терапии и улучшения прогноза заболевания.

Несколько статей посвящены интерстициальному легочному фиброзу. Целью исследования *К.С.Атаман* и *соавт.* «Анализ причин госпитализаций и их влияние на течение фибротических интерстициальных заболеваний легких» являлось изучение взаимосвязи развития причинных факторов с клинико-функциональными особенностями течения этих заболеваний. Установлено, что наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с фибротическими интерстициальными заболеваниями легких являются прогрессирование либо обострение этих заболеваний и плановые стационарные обследования для уточнения диагноза.

Болезни легких, связанные с курением, разнообразны, однако наиболее сложными для диагностики остаются заболевания, при которых развитие интерстициальных изменений сочетается с эмфиземой. Целью работы *М.В.Самсоновой* и *соавт.* «Интерстициальный фиброз, связанный с курением: рентгеноморфологические сопоставления» являлось проведение рентгеноморфологических сопоставлений при интерстициальном фиброзе, связанном с курением (ИФСК). Показано, что развитие ИФСК наиболее вероятно у лиц с длительным стажем курения. Так, по данным компьютерной томографии признаки эмфиземы выявлены у 80 % пациентов, а признаки, возможно ассоциированные с фиброзом, – менее чем у 50 % больных. Авторы приходят к заключению, что с учетом гистологических данных ИФСК является конечной стадией респираторного бронхоиолита курильщиков.

По данным обзора *Н.Д.Ярового* и *соавт.* «Роль регистров пациентов в управлении хронической обструктивной болезнью легких: обзор данных мировых и российских исследований» показано, что регистры играют ключевую роль в управлении ХОБЛ, позволяя собирать и анализировать данные, способствующие более полному представлению о течении ХОБЛ и адаптации подходов к лечению. Благодаря созданию регистра пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации следует ожидать не только улучшения качества диагностики и лечения с учетом местных условий и потребностей пациентов, но и оптимизировать затраты на медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ.

Интерес читателей может вызвать статья *Т.А.Гостевой* и *Р.В.Саранюк* «Приобретенные кожно-легочные синдромы», посвященная чрезвычайно распространенным в практике врача и сложным в диагностике синдромам. Целью работы является описание клинической картины приобретенных кожно-легочных синдромов (ПКЛС), включая синдром Базекса, гранулематоз с полиангиитом, синдром Лефгрена и синдром желтых ногтей, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и синдром Шегрена. Описаны основные приобретенные ПКЛС, встречающиеся в рутинной практике как пульмонолога, так и дерматолога, с акцентом на клинические проявления данных синдромов со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания.

В преддверии открытия XXXV Национального конгресса по болезням органов дыхания следует отметить, что перед нами стоят непростые задачи. За последние годы в значительной мере изменились требования к образованию и профессиональным навыкам врачей-пульмонологов, включая знание редких заболеваний и основ медицинской генетики, применение искусственного интеллекта в принятии сложных диагностических решений, владение методами медицинской реабилитации бронхолегочных заболеваний, военно-полевой терапии. Полагаю, что на предстоящем Конгрессе и в последующих выпусках нашего журнала мы развернем дискуссию о подготовке современной модели и нового профессионального стандарта врача-пульмонолога.

Главный редактор
журнала «Пульмонология»

А.Г.Чучалин



Владимир Николаевич Абросимов
(1949–2019). Фотопортрет
Описание см. на 760-й странице

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 – Чучверва Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 03.10.2025
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

Терещенко С.Ю., Смольникова М.В.

Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей 623

Оригинальные исследования

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А.,
Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Макаров К.Ю.

Эффективность биологической терапии тяжелой профессиональной
и профессионально обусловленной бронхиальной астмы 635

Атаман К.С., Чикина С.Ю., Неклюдова Г.В., Мерзоева З.М., Авдеев С.Н.

Анализ причин госпитализаций и их влияние на течение фибротических
интерстициальных заболеваний легких 646

Васильева О.С., Белевский А.С., Кравченко Н.Ю., Французевич Л.Я.

Влияние профессиональных факторов на прогрессирующее течение
интерстициальных заболеваний легких 657

Самсонова М.В., Баймаканова Г.Е., Тараканова И.Ю., Михайличенко К.Ю.,
Черняев А.Л.

Интерстициальный фиброз, связанный с курением:
рентгеноморфологические сопоставления 667

Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель Л.А.

Динамика состояния пациентов с саркоидозом после формирования у них
IV лучевой стадии 676

Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Гилевич И.В., Шульженко Л.В.

Динамика уровней матриксных металлопротеиназ и сурфактантных белков
сыворотки крови у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом 686

Обзоры

Яровой Н.Д., Тетенева А.В., Беспалова И.Д., Тетевев К.Ф., Мишустина Е.Л.

Роль регистров пациентов в управлении хронической обструктивной
болезнью легких: обзор данных мировых и российских исследований 694

Гостева Т.А., Саранюк Р.В.

Приобретенные кожно-легочные синдромы 706

Лекции

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

Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии
туберкулеза 714

Клиническая фармакология

Амелина Е.Л., Титова Е.Л., Казакежев Р.У.

Ингаляционный азтреонам и адаптированное устройство доставки в лечении
муковисцидоза 724

Заметки из практики

Теплякова О.В., Лещенко И.В., Батрудинова Ю.Е., Эйлина Е.З., Цветкова О.Г.,
Кривоногов А.В., Чапурина С.М.

Редкий случай поражения легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых 732

Мишарин В.М., Казаков Н.В., Мусаев А.Н., Шилова А.К., Карнозова Т.Н.,
Омарова Ж.Р., Никитин П.А., Горбунков С.Д.

Трансбронхиальная щипцевая биопсия лимфатических узлов в диагностике
лимфаденопатии средостения 739

Шипунов М.В., Добровольская Н.П., Куделя Л.М., Манжиглеева Т.В.

Тезепелумаб в реальной клинической практике: собственный опыт
применения 746

Краткие сообщения

Макарова М.А., Баймаканова Г.Е., Белевский А.С., Чегодарь А.С., Бодунова Н.А.

Эндотелиальный фактор роста сосудов D в диагностике
лимфангиолейомиоматоза 753

Юбилей

Игорь Викторович Лещенко. К 80-летию со дня рождения 758

Светлана Келдибековна Соодаева. К 70-летию со дня рождения 759

Памяти ученого

Памяти Владимира Николаевича Абросимова 760

Contents

Editorial

Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V.

Phenotypes and endotypes of asthma in children 623

Original studies

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kamneva N.V., Sergeev V.A., Makarov K.Yu.

Efficacy of biologic therapy in patients with severe occupational and work-related bronchial asthma 635

Ataman K.S., Chikina S.Yu., Nekludova G.V., Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N.

Causes of hospitalization and their impact on the course of fibrosing interstitial lung diseases. 646

Vasilyeva O.S., Belevskiy A.S., Kravchenko N.Yu., Frantsuzovich L.Ya.

The impact of occupational factors on the progressive course of interstitial lung diseases. 657

Samsonova M.V., Baimakanova G.E., Tarakanova I.Yu., Mikhailichenko K.Yu. Cherniaev A.L.

Smoking-related interstitial fibrosis: radiographic morphological comparisons 667

Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vizel L.A.

The condition of patients with sarcoidosis after their transition to IV X-ray stage 676

Bolotova E.V., Yurkova Y.G., Gilevich I.V., Shul'zhenko L.V.

Changes in the serum level of matrix metalloproteinases and surfactant proteins in patients with hypersensitivity pneumonitis 686

Reviews

Yarovoy N.D., Teteneva A.V., Beshalova I.D., Tetenev K.F., Mishustina E.L.

The role of patient registries in chronic obstructive pulmonary disease management: overview of global and russian studies 694

Gosteva T.A., Saranyuk R.V.

Acquired skin-pulmonary syndromes. 706

Lectures

Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A.

Modern possibilities of pathogenetic drug therapy of tuberculosis 714

Clinical pharmacology

Amelina E.L., Titova E.L., Kagazetchev R.U.

Inhaled aztreonam and an adapted delivery device in the treatment of cystic fibrosis 724

Clinical cases

Teplyakova O.V., Leshchenko I.V., Batrudinova Yu.E., Eidlina E.Z., Tsvetkova O.G., Krivonogov A.V., Chapurina S.M.

Rare case of lung involvement in a patient with adult Still's disease 732

Misharin V.M., Kazakov N.V., Musaev A.N., Shilova A.K., Karnozova T.N., Omarova Zh.R., Nikitin P.A., Gorbunkov S.D.

Transbronchial forceps biopsy of lymph nodes in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy 739

Shipunov M.V., Dobrovol'skaya N.P., Kudelya L.M., Manzhileeva T.V.

Tezepelumab in real-world clinical practice: our own experience 746

Brief reports

Makarova M.A., Baymakanova G.E., Belevskiy A.S., Chegodar A.S., Bodunova N.A.

Vascular endothelial growth factor D in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis 753

Anniversaries

Igor V. Leshchenko. To the 80th birthday 758

Svetlana K. Soodaeva. To the 70th birthday 759

In memory of the scientist

Memory of Vladimir N. Abrosimov 760



Vladimir N. Abrosimov (1949 – 2019).

Photo portrait

Description see 760th 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 03.10.2025

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 Института материнства и детства 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 Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, 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 Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA 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-Yasenetskiy 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)

Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей

С.Ю.Терещенко, М.В.Смольникова ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Резюме

Бронхиальная астма (БА) остается наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей у детей, затрагивая около 14–15 % детской популяции во всем мире. По данным современных исследований показано, что БА представляет собой не единое заболевание, а спектр различных эндотипов и фенотипов. Наблюдаемые демографические и клинические характеристики БА описывают фенотипы, в то время как эндотипы отражают составляющие основу заболевания патогенетические механизмы. **Целью** обзора являлась систематизация современных данных о клинических фенотипах (аллергическая и неаллергическая БА, БА дошкольного возраста, тяжелая БА) и воспалительных эндотипах (T2-high и T2-low) БА у детей. **Результаты.** Проанализированы биомаркеры, используемые для идентификации эндотипов, и их клиническая значимость. Выделены основные проблемы в определении фенотипов и эндотипов БА у детей, включая возможность сочетания нескольких фенотипов у одного пациента, временную нестабильность биомаркеров и влияние коморбидных состояний. Особое внимание уделено недостаточной изученности неаллергической БА и T2-low-эндотипа у детей. **Заключение.** Показано, что определение фенотипов и эндотипов БА имеет критическое значение для персонализации терапии и улучшения прогноза заболевания. Однако для более эффективного применения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования их стабильности во времени и валидация в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, эндотипы, биомаркеры, персонализированная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации» «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей» (FWES-2024-0051).

© Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., 2025

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 623–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634

Phenotypes and endotypes of asthma in children

Sergey Yu. Tereshchenko, Marina V. Smolnikova ✉

Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 3G, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Asthma remains the most common chronic non-infectious respiratory disease in children, affecting about 14 – 15% of the global pediatric population. Current research shows that asthma is not a single disease, but a spectrum of different endotypes and phenotypes. Phenotypes describe the observed demographic and clinical characteristics of asthma, while endotypes reflect the underlying pathogenetic mechanisms of the disease. **The aim.** The review systematizes current data on clinical phenotypes (allergic and non-allergic asthma, preschool-age asthma, severe asthma) and inflammatory endotypes (T2-high and T2-low) of asthma in children. **Results.** Biomarkers used to identify endotypes and their clinical significance are analyzed. The main problems in determining phenotypes and endotypes of asthma in children are highlighted, including the possibility of combining several phenotypes in one patient, temporal instability of biomarkers, and the influence of comorbid conditions. Particular attention is paid to insufficient study of non-allergic asthma and T2-low endotype in children. **Conclusion.** It is shown that the determination of phenotypes and endotypes of asthma is critical for personalizing therapy and improving the prognosis of the disease. However, further studies of their stability over time and validation in prospective studies are needed for more effective use in clinical practice.

Key words: asthma; children; phenotypes; endotypes; biomarkers; personalized therapy.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation “Development of technologies for assessing risk factors and markers of uncontrolled asthma in children” (FWES-2024-0051).

© Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., 2025

For citation: Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Phenotypes and endotypes of asthma in children. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 623–634 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей (ДП) у детей, занимая лидирующие позиции в структуре заболеваемости и инвалидности детского населения в глобальном масштабе. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, БА страдают около 14–15 % детей и подростков, с каждым годом эта цифра продолжает увеличиваться в различных регионах мира, особенно в странах с развитыми системами здравоохранения (*Global Asthma Report*, 2024) [1]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований (1993–2000) показано, что распространенность БА у детей и подростков Российской Федерации различается: от 2,4–2,5 % — в Новосибирске и горных районах Дагестана до 8,3–9,3 % — в Казани и Москве (медиана распространенности — 5,8 %) [2]. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2022 г. зарегистрированы 313 тыс. пациентов от 0 до 18 лет с диагнозом БА, из них 229 тыс. — дети до 14 лет, 84 тыс. — подростки 15–17 лет [3]. Таким образом, БА детского и подросткового возраста остается серьезной проблемой для российского здравоохранения, при которой требуются дальнейшее изучение, улучшение диагностики и внедрения персонализированных подходов к лечению.

Если в первой половине XX столетия БА рассматривалась как единое нозологическое образование, то по данным современных молекулярно-генетических и иммунологических исследований убедительно продемонстрирована гетерогенная природа заболевания, представляющая собой комплексный спектр взаимосвязанных фенотипов и эндотипов [4–6]. Фенотипы описывают наблюдаемые демографические и клинические характеристики БА, такие как пол, этническая принадлежность, возраст начала заболевания, частота и паттерны симптомов, триггеры обострений, тяжесть болезни, коморбидность и ответ на лечение. Эндотипы же относятся к составляющим основу заболевания патогенетическим механизмам, таким как специфические воспалительные пути, молекулярные маркеры и генетические факторы и, как правило, включают в себя определенный набор биомаркеров, характерных для определенного фенотипа (концепция «фенотип—биомаркер—эндотип») [7–9]. Основной целью фенотипирования БА является оптимизация клинических подходов к диагностике, прогнозированию течения, лечению и профилактике заболевания, в то время как выделение эндотипов прежде всего служит поиску новых терапевтических подходов и лекарственных средств [10–12].

Целью настоящего обзора явилось обобщение современных знаний об эндотипах и фенотипах БА у детей при особом внимании к их клиническим, молекулярным и терапевтическим аспектам. В обзоре рассматриваются различные варианты выделения фенотипов БА у детей и подростков, таких как БА дошкольного возраста, аллергическая и неаллергическая БА, фенотипы тяжелой БА (ТБА), а также основные эндотипы, включая T2-high и T2-low патогенетические варианты.

При написании обзора проводился систематический поиск литературы в базах данных *eLibrary*, *PubMed* и *Google Scholar*. Отбирались оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры и клинические рекомендации 2012–2025 гг., касающиеся фенотипов и эндотипов БА у детей. В некоторых случаях также были использованы статьи без указания возраста и статьи, касающиеся взрослых пациентов.

Гетерогенность бронхиальной астмы у детей

Гетерогенность БА у детей представляет собой серьезную проблему для диагностики, лечения и прогнозирования течения заболевания. Эта гетерогенность проявляется в различных аспектах патологии, включая различия в начале и развитии заболевания, тяжести симптомов, частоте обострений, профиле воспаления и реакции на терапию [13]. В силу выраженной полиморфности клинического течения БА существенно осложняются процессы прогнозирования долгосрочных клинических исходов, при этом требуется персонализированный подход к диагностике и терапии.

Основы концепции гетерогенности БА были заложены *F.M. Rackemann* (1947), который впервые предложил дифференциацию БА на экзогенную (*extrinsic*) и эндогенную (*intrinsic*) формы, базируясь на клинико-этиологических особенностях заболевания [14]. Со временем исследователи начали осознавать, что БА — это не единое заболевание, фактически она представляет собой синдром, состоящий из различных подтипов, что стало основой для дальнейших исследований. В это время акцент сместился на изучение клинических фенотипов, таких как аллергическая и неаллергическая БА [15]. Принципиальный сдвиг в понимании гетерогенности БА произошел в 2011 г. с выходом Консенсусного отчета PRACTALL, подготовленного ведущими экспертами Европейской и Американской академий аллергологии и иммунологии [16]. Благодаря этому документу впервые системно обоснована концепция эндотипирования БА, установлены сложные взаимосвязи между фенотипами и эндотипами.

Начиная с 2019 г., гетерогенность входит в определение БА, формулируемое консенсусным документом международного руководства «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (*Global Initiative for Asthma — GINA*) [2]. В последние годы акцент на гетерогенности БА продолжает углубляться с использованием «омиксных» технологий, позволяющих анализировать генетические, эпигенетические и метаболические аспекты заболевания [6, 17].

У детей гетерогенность БА дополнительно осложняется отсутствием четкого определения и критериев диагностики заболевания в дошкольном возрасте, когда эпизоды рецидивирующей обструкции могут быть как дебютом БА, так и преходящим со временем состоянием рецидивирующих вирус-индуцированных обструктивных бронхитов [18]. Так, *N.G. Papadopoulos et al.* подчеркивается, что отсутствие четкого определения БА дошкольного возраста препятствует

ее своевременной диагностике и эффективному лечению [19].

Фенотип БА у детей представляет собой клиническую группу, которая объединяется видимыми или измеряемыми характеристиками, такими, например, как демографические данные, влияние защитных и провоцирующих экологических факторов, выраженность и частота симптомов, физиологические параметры и некоторые биомаркеры. Эндотип БА описывает конкретный биологический механизм, который составляет основу патофизиологии заболевания у определенной части пациентов и включает в себя набор биомаркеров и / или генетических особенностей [9, 20]. Выделение фенотипов и эндотипов БА может основываться на выдвинутых гипотезах, при которых требуется подтверждение в клинически релевантных конечных точках, либо представлять собой результат статистической кластеризации больших данных с использованием «омиксных» технологий, что также должно впоследствии подтверждаться результатами клинических исследований [21]. Клиническому фенотипу, как правило, соответствует определенный эндотип (например, аллергической БА с дебютом в детском возрасте чаще всего соответствует T2-high воспалительный эндотип), однако в пределах одного клинического фенотипа могут существовать и несколько эндотипов [20, 22]. Важно подчеркнуть, что у части пациентов могут наблюдаться признаки разных фенотипов, а со временем преобладающий фенотип может изменяться.

Существует целый ряд сложностей с использованием фенотипов и эндотипов БА в непосредственной клинической практике у детей. Например, у одного ребенка могут наблюдаться признаки нескольких фенотипов одновременно, что затрудняет классификацию (например, сочетание аллергической БА и БА физического усилия). Кроме того, уровни биомаркеров (таких, например, как количество эозинофилов в мокроте) могут значительно колебаться со временем, при этом затрудняется определение эндотипа (проблема временной стабильности уровней биомаркеров) [23]. Ситуация осложняется влиянием некоторых коморбидных состояний на клинические проявления БА (например, последствий бронхопальмональной дисплазии, ларингомалиции, ожирения, гастроэзофагеального рефлюкса и др.). Наконец, отдельные фенотипы и эндотипы БА у детей (например, неаллергическая БА и T2-low эндотип) изучены к настоящему времени недостаточно для обоснования конкретных клинических решений [24].

Справедливости ради необходимо отметить, что существуют и альтернативные точки зрения на проблему необходимости и возможности выделения фенотипов и эндотипов БА у детей. Например, Ю.Л. Мизерницким в недавней полемической статье указывается на то, что «... не размытая рамок БА как единой нозологической формы, следует отметить многоликость этого заболевания, высокую индивидуальную вариабельность! На современном этапе это результируется модной тенденцией выделения разнообразных фенотипов (т. е. клинических вариантов) заболевания, что небезосновательно,

т. к. обуславливает некоторые нюансы терапевтических подходов, но не должно разрушать рамок единой нозологической принадлежности» [25]. Авторы данной статьи согласны с Ю.Л. Мизерницким в той части его тезисов, что чрезмерное дробление клинических вариантов БА у детей с выделением фенотипов и субфенотипов, эндотипов и субэндотипов чревато размыванием границ заболевания и разнообразными осложнениями классификаций, не имеющими явной клинической пользы. Это еще в большей степени подчеркивает необходимость систематизации современного состояния проблемы фенотипов и эндотипов БА у детей с формированием соответствующих консенсусных документов, опирающихся на качественные научные исследования с учетом различных точек зрения.

Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей

В настоящее время существует несколько подходов для выделения клинических фенотипов БА у детей, которые зависят от набора конкретных анамнестических и клинических признаков и цели классификации, выбранной исследователями. В недавней работе М. W. Pijnenburg *et al.* [26] предлагаются 4 домена признаков, на основании которых могут выделяться фенотипы БА у детей:

1. Диагностические признаки (фенотипы, основанные на клинических особенностях, факторах риска, триггерах и биомаркерах).
2. Временные признаки: прогнозирование дебюта и развития симптомов во времени (транзиторные, рецидивирующие и персистирующие фенотипы).
3. Признаки, основанные на оценке эффекта от терапии (обратимая / фиксированная бронхиальная обструкция; БА, трудно поддающаяся лечению; резистентная к терапии ТБА).
4. Признаки стабильности симптомов (контролируемая / неконтролируемая БА, «хрупкая» БА, стабильная / нестабильная БА).

Многими исследователями предлагается обособление особого возрастного периода, когда траектория болезни еще неясна, а рутинные спирометрические тесты невозможны — БА дошкольного возраста, внутри которого выделяются 2 основных фенотипа, основанные на оценке частоты симптомов и триггеров обострения [17, 27, 28]:

- эпизодическое вирус-индуцированное шумное дыхание (*episodic viral wheeze* — EVW): характеризуется возникновением обструктивных симптомов только во время острой вирусной инфекции и отсутствием симптоматики между эпизодами;
- мультитриггерное шумное дыхание (*multi-trigger wheeze* — MTW): характеризуется возникновением клинических признаков бронхиальной обструкции не только во время острой вирусной инфекции, но и при воздействии других триггеров (физическая нагрузка, воздействие аллергенов).

Если EVW, часто манифестируя уже в грудном возрасте, имеет тенденцию с самопроизвольной редукции в процессе взросления ребенка, то MTW с большей

вероятностью будет персистировать за пределами дошкольного возраста и в конечном итоге с большей вероятностью приведет к установлению диагноза БА [28]. По результатам лонгитюдных исследований показана временная стабильность этих фенотипов в возрасте 4–6 лет [29] и их высокая клиническая значимость [30]. Работа в этом направлении ранее позволила валидизировать такой показатель, как *Asthma Predictive Index* (API), который у 3-летних детей достаточно надежно предсказывает формирование БА к 7-летнему возрасту [31].

Среди детей, у которых диагноз БА уже установлен, выделяется фенотип аллергической (атопической) БА, который характеризуется наличием сенсибилизации к аллергенам (положительные кожные тесты и / или специфические иммуноглобулины (Ig) E) и / или наличие на момент осмотра или в анамнезе другого atopического заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит). Неаллергический (неатопический) фенотип БА характеризуется отсутствием сенсибилизации и других atopических заболеваний. В детском и подростковом возрасте БА в большинстве случаев проявляется аллергическим фенотипом, ассоциированным с эозинофильным воспалением, наличием T2-биомаркеров (T2-high эндотип) и хорошим ответом на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [32]. Патогенетические особенности и терапевтические возможности при неаллергическом фенотипе БА у детей (ассоциированным с T2-low эндотипом) изучены в настоящее время недостаточно.

При прогнозировании на основе анализа дебюта бронхообструкции и ее рецидивирования выделены фенотипы с ранним (*early-onset*) и поздним (*late-onset*) дебютом, а также транзиторный, рецидивирующий и интермиттирующий фенотипы. Показано, что поздний, интермиттирующий и рецидивирующий фенотипы бронхообструкции в дошкольном возрасте в большей степени ассоциированы с формированием БА в старшем возрасте [33, 34].

В контексте ответа на терапию особенно интенсивно изучаются фенотипы ТБА. Здесь выделяются 2 основных фенотипа: трудная для лечения БА (*Difficult to Treat Asthma* – DTA) и резистентная к терапии ТБА (*Severe Therapy-Resistant Asthma* – STRA). Первый фенотип (DTA) объединяет пациентов с ТБА при недостаточном ответе на терапию вследствие наличия ряда потенциально модифицируемых факторов (например, продолжающееся воздействие сильного аллергена, низкая приверженность лечению, неправильная техника использования ингалятора, сопутствующая патология, воздействие сигаретного дыма), несмотря на применение терапии, соответствующей IV–V ступени GINA [2]. Второй фенотип (STRA) описывает пациентов, у которых ответ на терапию остается недостаточным, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов и максимально оптимизированную терапию.

Значительные успехи в понимании фенотипов и прогрессирования ТБА у детей были достигнуты благодаря лонгитюдным когортным исследованиям, включая исследования *Childhood Origins of Asthma* (COAST) [35], *Asthma Phenotypes in the Inner*

City (APIC) [36] и *Severe Asthma Research Program* (SARP) [37]. Так, по данным исследования когорты APIC показано, что ключевыми факторами, ассоциированными с трудноконтролируемой БА у детей, являются признаки атопии, тяжесть сопутствующего аллергического ринита и высокий индекс массы тела [38]. В целом показано, что фенотипы БА у детей отличаются от фенотипов взрослых пациентов и меняются быстрее [39]. Интересными также являются недавние попытки выделения фенотипов БА у детей на основе оценки ремоделирования бронхов с нормализацией их размера по отношению к размерам сосудов при помощи компьютерной томографии и искусственного интеллекта [40].

Предпринимаются многочисленные попытки использования статистических методов кластеризации больших данных для выделения фенотипов бронхообструкции дошкольного возраста и ТБА у детей и подростков [41–45]. Например, в исследовании когорты SARP были выделены кластеры ТБА в зависимости от уровня выраженности атопии, Th2-маркеров воспаления, бронхиальной обструкции и *early-onset*-кластер [46]. Выделенные в этом исследовании фенотипы в основном соответствуют текущей клинической практике и известным воспалительным эндотипам [17].

Эндотипы бронхиальной астмы у детей

По данным консенсусного отчета PRACTALL, подготовленного экспертами Европейской академии аллергии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, БА и иммунологии (2011), выделены различные воспалительные и невоспалительные эндотипы БА (табл. 1).

В то же время необходимо признать, что в настоящее время нет единого мнения по определению эндотипов воспаления при БА у детей (нет ни конкретных критериев, ни универсального алгоритма или системы классификации, не определены и «идеальные биомаркеры») [47–51]. Предлагается выделять эндотипы БА по результатам цитологии мокроты, а также использовать клинические и молекулярные признаки для описания эндотипов БА, однако большинство авторов сходятся во мнении, что на основании биомаркеров БА можно разделить на 2 основные группы:

- БА с высоким уровнем Th2-цитокинов (T2-high);
- БА с низким уровнем Th2-цитокинов (T2-low или не-T2-БА) [48].

Основные биомаркеры, которые в настоящее время используются для выделения воспалительных эндотипов БА у детей, представлены в табл. 2.

В последние годы в фундаментальных и клинических исследованиях наиболее часто выделяются 4 основных воспалительных эндотипа БА у детей, ассоциированных с цитологическими находками в биоптатах легочной ткани или в бронхоальвеолярной жидкости:

- эозинофильный (T2-high);
- нейтрофильный;
- пауцигранулоцитарный (*pauci* – латинский префикс, означающий «немного», «малое количество»);
- смешанный гранулоцитарный [47, 52, 53].

Таблица 1
**Факторы риска, патофизиология и биомаркеры, используемые для диагностики
 эндотипов бронхиальной астмы [16, 47]**

Table 1
Risk factors, pathophysiology and biomarkers used to identify asthma endotypes [16, 47]

Эндотип БА	Факторы риска	Патофизиология	Биомаркеры
Аллергическая БА	Чувствительность к аллергенам окружающей среды	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
Ранняя эозинофильная БА	Чувствительность к аллергенам окружающей среды; начало в детстве; отсутствие системных эозинофильных проявлений	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
БА дошкольного возраста	Чувствительность к аллергенам окружающей среды; положительный БА-предиктивный индекс на основе анамнеза атопического дерматита, аллергического ринита, количества эпизодов свистящего дыхания в год, эозинофилии, свистящего дыхания вне простуды и семейного анамнеза БА; многочисленные триггеры бронхоспазма; начало в детстве	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, LTE4
БА, индуцированная инфекцией	Воздействие табачного дыма, недоношенность, предшествующая интубация и рецидивирующие вирусные инфекции; неаллергическая; обычно бронхоспазм только во время вирусного заболевания	Нейтрофилы, LTE4	Нейтрофилы, LTE4
БА с обострениями, ассоциированными с ОРВИ	Вирусная инфекция; может наблюдаться бронхоспазм вне вирусных заболеваний	Th1- и Th2-ответ; вирусы напрямую повреждают эпителий ДП	Эозинофилы, нейтрофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
Аллергический бронхолегочный микоз	Колонизация ДП грибами, обычно <i>Aspergillus fumigatus</i> или <i>Candida albicans</i> ; грибковая гиперчувствительность, подтвержденная повышенным специфическим уровнем IgE или положительным кожным тестом; пациенты обычно имеют легочные очаги и периферическую эозинофилию	Th2-ответ; грибы выделяют токсические протеазы в легочный эпителий	Эозинофилы, IgE, FeNO
Аспирин-чувствительная БА	Гиперчувствительность к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам, подтвержденная провокационной пробой; у пациентов с аспирин-индуцированным респираторным заболеванием часто отмечается хронический риносинусит с рецидивирующими носовыми полипами	Th2-ответ; гиперпродукция лейкотриенов	Эозинофилы, периостин, FeNO, LTE4
Обструкция ДП, вызванная ожирением	Ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нарушения сна	Th2-ответ; системное воспаление, ассоциированное с циркулирующими провоспалительными цитокинами	Неизвестны
Предменструальная БА	Менструация провоцирует бронхоспазм у женщин	Th2-ответ; всплеск половых гормонов в предменструальную фазу	Эозинофилы, FeNO
Нейтрофильная БА	Воздействие табачного дыма и дизельных выхлопных частиц	Th17-ответ	Нейтрофилы
БА элитных спортсменов	Интенсивные физические нагрузки и воздействие факторов окружающей среды, таких как хлор при плавании и ультрамелкие частицы при катании на коньках; фиксированный бронхоспазм	–	Нейтрофилы
БА, индуцированная физической нагрузкой	Физическая нагрузка у непрофессиональных любителей; обратимый бронхоспазм	Th2-ответ; обезвоживание ДП	Нейтрофилы
БА лыжников	Интенсивные физические нагрузки и воздействие холодного воздуха; фиксированный бронхоспазм	Th2-ответ; обезвоживание ДП из-за холодного воздуха	Нейтрофилы
Стероид-нечувствительная эозинофильная БА	Неаллергическая; мутации ГКС-рецептора, вызывающие стероидную резистентность	Мутации приводят к повышению активности p38 митоген-активируемой протеинкиназы	Эозинофилы, FeNO
Поздняя гиперэозинофильная БА	Неаллергическая; начало во взрослом возрасте; системные эозинофильные проявления	Эозинофилы напрямую высвобождают медиаторы, повреждающие эндотелий ДП	Эозинофилы, FeNO
Стероидозависимая ТБА	Многофакторная; возможно, связана с мутациями в генах ADAM33, PHF11, DPP10, GPRA или SPINK5	Вероятно, комбинация Th1-, Th2- и Th17-ответов	Неизвестны

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДП – дыхательные пути; FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – фракция выдыхаемого оксида азота; Ig – иммуноглобулины; ГКС – глюкокортикостероиды; LTE4 – лейкотриен E4; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Таблица 2
Биомаркеры воспалительных эндотипов бронхиальной астмы у детей и подростков [24, 47, 51]
Table 2
Biomarkers of inflammatory asthma endotypes in children and adolescents [24, 47, 51]

Биомаркер	Тип образца	Связанный эндотип БА
IgE (общий, специфический)	Сыворотка крови	T2-high
Эозинофилы	Кровь, мокрота	T2-high
Нейтрофилы	Кровь, мокрота	T2-low
IL-4, IL-5, IL-13	Сыворотка крови	T2-high
IL-17	Сыворотка крови	T2-low
Периостин	Сыворотка крови	T2-high
Дипептидилпептидаза-4	Сыворотка крови	T2-high
Эозинофильный катионный белок	Сыворотка крови, моча	T2-high
Цистеиновые лейкотриены	Сыворотка крови, моча, конденсат выдыхаемого воздуха	T2-high / T2-low
Оксид азота (FeNO)	Выдыхаемый воздух	T2-high
Растворимые биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	Пока не определено
Летучие органические соединения выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	Пока не определено

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – фракция выдыхаемого оксида азота.

Последние 3 эндотипа нередко объединяют и определяют как T2-low, или не-T2 эндотип БА.

Наиболее распространенным и хорошо описанным у детей и подростков является эозинофильный (T2-high) эндотип БА. Эозинофильный эндотип БА встречается при любой степени тяжести заболевания, от легкой до тяжелой, и характеризуется началом болезни в детском возрасте, высоким индексом атопии (повышенным уровнем общего IgE и наличием специфических IgE), эозинофилией крови и мокроты, повышенным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), высоким уровнем Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), периостина и дипептидилпептидазы-4 (dipeptidyl peptidase 4 – DPP-4), ранними признаками ремоделирования бронхов и хорошим ответом на терапию ИГКС [54]. В последние годы накапливается все больше данных, что эозинофильный эндотип БА может быть разделен на несколько субэндотипов в зависимости от наличия признаков атопии и уровня эозинофилии. Так, в исследовании *German multicenter All Age Asthma Cohort (ALLIANCE)*, включавших дошкольников с рецидивирующим шумным дыханием и хрипами, школьников и взрослых, были выделены следующие субэндотипы:

- эозинофильный атопический (T2-high);
- только эозинофильный, только атопический;
- неэозинофильный неатопический [54].

Данные субэндотипы были описаны для всех возрастных групп. Показано, что у взрослых пациентов эозинофильный неатопический субэндотип ассоциирован с активностью врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (*type 2 innate lymphoid cells – ILC2*) [55]. У таких пациентов эозинофильное воспаление развивается с участием ILC2 и высокой продукцией IL-5 и IL-13 в ответ на алармины (такие как IL-25, IL-33 и *thymic stromal lymphopoietin – TSLP*), продуцируемые эпителиальными клетками независимо от воздействия

аллергенов [50]. Насколько известно, у детей до настоящего времени подобных ассоциаций в клинических исследованиях не описано.

Нейтрофильный эндотип БА характеризуется нейтрофильной инфильтрацией ДП (иногда и с периферической нейтрофилией [56, 57]) с вовлечением Th1 и / или Th17 лимфоцитов и описан в основном у пациентов с ТБА [25]. Считается, что T2-low эндотип БА ассоциирован с активностью врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (*type 3 innate lymphoid cells – ILC3*) [9]. Основными задействованными цитокинами при нейтрофильном эндотипе ТБА являются IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [7]. T2-low БА имеет различающиеся триггеры обострений и крайне ограниченные возможности таргетной патогенетической терапии в сравнении с T2-high БА, хотя такие попытки предпринимаются, в частности, тестируются терапевтические возможности моноклональных антител против TNF-подобного лиганда 1A (TNF-like ligand 1A) [58]. В последние годы выделяются также инфламмасом-ассоциированный субэндотип T2-low БА, при котором тестируются терапевтические возможности анти-TNF- α , анти-IL-1 β и анти-IL-6 биологических препаратов, а также перспективный для разработки таргетной терапии IL-33-ассоциированный субэндотип [9].

В настоящее время остается неясным, являются ли не-T2 эндотипы (нейтрофильный и пауцигранулоцитарный) отражением отдельного патофизиологического механизма или характерные цитологические находки являются следствием интенсивной терапии ИГКС пациентов с ТБА, поскольку данные воспалительные эндотипы описаны исключительно при ТБА у пациентов, получающих высокодозную терапию ИГКС [17]. Обсуждаются возможные механизмы нейтрофильного воспаления при ТБА у детей: вероятная коморбидность с облитерирующим бронхолитом и первичной

цилиарной дискинезией, роль нарушения обмена ГКС и функции ГКС-рецепторов, роль нарушения обмена простагландина F_{2a}, роль фермента фосфоинозитид-3-киназы (*phosphoinositide 3-kinase* — PI3K) и рецепторов конечных продуктов гликирования (*receptors for advanced glycation end products* — RAGE) в инициации воспалительного процесса [59–64]. Кроме того, обсуждается вероятность наличия смешанного T2-high / T2-low эндотипа БА [9].

В последние годы также обсуждается возможность и целесообразность выделения Th9- и Th22-ассоциированных эндотипов БА [65]. Th9-эндотип БА характеризуется дисфункцией Т-хелперов 9-го типа (Th9), которые представляют собой подкласс CD4⁺ Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-9. Этот эндотип привлек к себе внимание благодаря своим особым механизмам и влиянию на патогенез БА, особенно в случаях, резистентных к традиционным методам лечения. Показано, что активация Th9-лимфоцитов ассоциирована с эозинофильной инфильтрацией бронхов, гиперпродукцией мокроты и субэпителиальной депозицией коллагена [65]. Однако они также могут опосредовать гиперреактивность бронхов независимо от эозинофилов, что позволяет предположить наличие уникального механизма в патофизиологии БА [66]. Th9-эндотип БА особенно важен для понимания БА, устойчивой к ГКС. Показано, что опосредованная Th9 бронхиальная гиперреактивность может неэффективно реагировать на стандартное лечение ГКС, при этом подчеркивается необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий [67]. Th22-лимфоциты представляют собой подтип CD4⁺ Т-хелперных клеток, которые в основном вырабатывают IL-22, принадлежащий к суперсемейству IL-10 [65]. IL-22 участвует в различных биологических процессах, включая воспаление и репарацию. Активность Th22-лимфоцитов связывают как с противовоспалительными, так и провоспалительными эффектами при БА и при эндогенном фенотипе атопического дерматита, что делает их роль двойственной [68, 69]. Уточнение роли Th22-эндотипа в патогенезе БА может оказать существенное влияние на стратегии лечения [69].

Интеграция данных, полученных с помощью различных «омиксных» платформ (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика), получивших бурное развитие в последние годы, позволяет получить более целостное представление об эндотипах БА у детей и определить новые терапевтические мишени [70–72].

Например, многообещающие результаты эндотипирования БА получены при анализе транскриптома — концентраций матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК), отражающих экспрессию генов, и микроРНК — небольших (18–25 нуклеотидов) некодирующих молекул РНК, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов [9, 73]. Так, по результатам анализа спектров мРНК периферических мононуклеаров в когорте *Taiwanese Consortium of Childhood Asthma Study* (TCCAS) выделены 3 явно различающихся кластера:

- пациенты с высокими эозинофилией, IgE, FeNO, низким уровнем периферических нейтрофилов и хорошим контролем над БА;
- пациенты с периферической нейтрофилией, низким уровнем контроля, отсутствием эозинофилии и повышением общего IgE;
- пациенты со смешанными показателями [63].

Примечательно, что указанные кластеры хорошо согласуются с ранее выделенными эозинофильным, нейтрофильным и смешанным цитологическими эндотипами, а нейтрофильный кластер был ассоциирован с экспрессией ГКС и Th1 / Th17 генов. Подобные результаты были получены и в другом исследовании когорты TCCAS [74].

По данным работы *M. Yue et al.* (2025) [75] были представлены интересные результаты анализа транскриптома назального эпителия детей и подростков с БА, при этом верифицированы 3 транскриптомных профиля:

- с высокой экспрессией Th2 генов (T2-high);
- с высокой экспрессией Th17 генов (T17-high);
- с низкой экспрессией обоих путей (T2-low / T17-low).

Неожиданно выяснилось, что T2-high эндотип не был преобладающим — он отмечен только у 23–29 % участников, T17-high — у 35–47 %, а T2-low / T17-low — у 30–38 % пациентов. Отмечена высокая перспектива этого нового неинвазивного метода определения эндотипов БА у детей [75].

Данные метаболомики (масс-спектрометрические исследования спектра протеинов, липидов и других молекул) также интенсивно используются в попытках поиска биомаркеров эндотипирования БА. Так, например, установлены характерные особенности спектра липидов у детей с БА с различными профилями спирометрических показателей и уровнями периферических эозинофилов, свидетельствующие о роли системы сурфактанта и липидов клеточных мембран в патогенезе отдельных эндотипов БА [76, 77]. По результатам кластерного анализа протеома также показаны многообещающие результаты в этом направлении [78].

Нерешенные вопросы и актуальные направления в исследованиях фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы у детей

Одной из важнейших нерешенных задач в области выделения фенотипов и эндотипов БА у детей является оценка их временной стабильности и влияния на отдаленные клинически значимые исходы. Например, сообщалось о низкой стабильности во времени воспалительных эндотипов, выделенных на основе анализа цитологии индуцированной мокроты у детей [79]. Дизайн большинства исследований в этой области был кросс-секционным, позволяющим установить только наличие ассоциаций, но не причинно-значимые взаимоотношения с клинически значимыми конечными точками. К настоящему времени проведено крайне мало когортных лонгитюдных исследований, позволяющих закрыть этот пробел.

Другой сложностью является вмешивающееся влияние текущей противоастматической терапии: например, остается неясным, является ли нейтрофильный и пауцигранулоцитарный эндотипы при T2-low БА отдельными патофизиологическими механизмами или это влияние высоких доз ИГКС (все описанные выше гистологические и цитологические исследования ТБА проводились у пациентов, получающих высокие дозы ИГКС). Крайне необходимыми компонентами исследований в этом направлении должны быть этапы валидации [80] и репликации на других выборках выделенных фенотипов и эндотипов. Поскольку большинство исследований эндотипов БА проведено с участием пациентов с ТБА, необходимо расширение выборок за счет среднетяжелой и легкой форм заболевания [9]. Концепция «фенотип-биомаркер(ы) – эндотип» БА должна дополнительно уточняться для ряда немодифицируемых факторов (этническая принадлежность, пол, возраст) [9].

Наконец, критически важным является этап выбора четко описанных клинических критериев и стабильно верифицируемых биомаркеров (желательно неинвазивных), а также использование адекватных статистических методов анализа. С накоплением данных репликативных исследований статистическая мощность и клиническая значимость выделения фенотипов и эндотипов БА у детей могут быть повышены с помощью проведения метаанализов.

Необходимо отметить все еще недостаточную изученность следующих вопросов:

- T2-low эндотип БА у детей;
- поиск специфических биомаркеров для мало- и неинвазивной диагностики различных эндотипов БА;
- изучение взаимосвязи между фенотипами и эндотипами БА у детей;
- изучение роли микробиома ДП в формировании фенотипов и эндотипов БА;
- разработка эффективных методов лечения, направленных на коррекцию специфических эндотипов;
- анализ больших данных и использование методологий на основе искусственного интеллекта, применяемых к клиническим, биомаркерным и экологическим данным для дифференциации фенотипов и эндотипов БА у детей.

Заключение

Продemonстрировано, что понимание фенотипов и эндотипов БА у детей является критически важным направлением современной педиатрической пульмонологии и аллергологии. БА более не рассматривается как единое заболевание, а представляет собой сложный синдром с множеством подтипов, при этом требуется современный подход с персонализированной стратегией диагностики и лечения.

Фенотипы отражают клинические и демографические характеристики заболевания, в то время как эндотипы описывают генетические и молекулярные механизмы развития БА. В связи с различающимися терапевтическими подходами, в т. ч. с использованием современных препаратов таргетной биологи-

ческой терапии, в настоящее время особое внимание придается воспалительным вариантам T2-high и T2-low.

Для оценки стабильности фенотипов, разработки надежных биомаркеров для идентификации эндотипов и валидации их клинической значимости требуется проведение лонгитюдных исследований в этом направлении. Дальнейшее развитие концепции фенотипов и эндотипов БА у детей позволит прогнозировать течение заболевания, индивидуализировать терапию и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Global Asthma Network. Global Asthma Report 2024. Available at: <https://globalasthmanetwork.org/> [Accessed: January 30, 2025].
2. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: https://raaci.ru/dat/pdf/clin_BA.pdf [Дата обращения: 30.01.25].
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
5. Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (3): 00013-2018. DOI: 10.1183/23120541.00013-2018.
6. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 218–230. DOI: 10.1038/nri2262.
7. Fainardi V., Esposito S., Chetta A., Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 94–105. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
8. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
9. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493–1503. DOI: 10.1172/jci124611.
10. Ненашева Н.М. T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228.
11. Скороходкина О.В., Хакимова М.Р., Тимербулатова Г.А. и др. Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (6): 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75.
12. Joanne M., Jennifer T., Malcolm B. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022; 6 (1): e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
13. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (10): 1032–1044. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30399-4.
14. Rackemann F.M. A working classification of asthma. *Am. J. Med.* 1947; 3 (5): 601–606. DOI: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
15. Hopkin J.M. The diagnosis of asthma, a clinical syndrome. *Thorax*. 2012; 67 (7): 660–602. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201825.
16. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
17. Foppiano F., Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic. *Mol. Cell Pediatr.* 2023; 10 (1): 9. DOI: 10.1186/s40348-023-00159-1.
18. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45–51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.

19. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (1): 7–16. DOI: 10.1111/pai.12990.
20. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1119. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61452-x.
21. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
22. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю. и др. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127.
23. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I. et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2018; 31 (2): 44–55. DOI: 10.1089/ped.2018.0886.
24. Фурман Е.Г., Алиева Ю.С., Хузина Е.А. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы). *Педиатр.* 2024; 15 (2): 53–62. DOI: 10.17816/ped15253-62.
25. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей: назревшие вопросы, требующие ответа. *Педиатрия Восточная Европа.* 2024; 12 (1): 10–16. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.001.
26. Pijnenburg M.W., Frey U., De Jongste J.C., Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (6): 2100731. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.
27. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/nejm199501193320301.
28. Sonnappa S., Bastardo C.M., Wade A. et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 519–526. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.018.
29. Spycher B.D., Cochrane C., Granell R. et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017.
30. Schultz A., Brand P.L. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008.
31. Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M. et al. The Prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin. Trials.* 2004; 25 (3): 286–310. DOI: 10.1016/j.cct.2004.03.002.
32. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
33. Depner M., Fuchs O., Genuneit J. et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (2): 129–138. DOI: 10.1164/rccm.201307-1198OC.
34. Haider S., Granell R., Curtin J. et al. Modeling wheezing spells identifies phenotypes with different outcomes and genetic associates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (8): 883–893. DOI: 10.1164/rccm.202108-1821OC.
35. Lemanske R.F.Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 (s15): 38–43. DOI: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x.
36. Busse W.W., Mitchell H. Addressing issues of asthma in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 43–49. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.021.
37. Gaffin J.M., Petty C.R., Sorkness R.L. et al. Determinants of lung function across childhood in the Severe Asthma Research Program (SARP) 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (1): 138–146.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.014.
38. Pongracic J.A., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1030–1041. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.059.
39. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 489–500. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
40. Fain S.B., McIntosh M.J. A new approach to computed tomography measurement of airway remodelling in paediatric asthma. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (1): 00763-2023. DOI: 10.1183/23120541.00763-2023.
41. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S. et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1549–1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
42. Zoratti E.M., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1016–1029. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.
43. Reddy M.B., Liu A.H., Robinson J.L., Klinnert M.D. Recurrent wheeze phenotypes in poor urban preschool-age children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 736–739.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.026.
44. Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C. et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1289–1300.e1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.006.
45. Yoon J., Eom E.J., Kim J.T. et al. Heterogeneity of childhood asthma in Korea: cluster analysis of the Korean childhood asthma study cohort. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021; 13 (1): 42–55. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.1.42.
46. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A. et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 382–389.e1-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
47. Gans M.D., Gavrilo T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 118–127. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
48. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
49. Hussain M., Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells.* 2024; 13 (5): 384. DOI: 10.3390/cells13050384.
50. Porpodis K., Tsiouprou I., Apostolopoulos A. et al. Eosinophilic asthma, phenotypes-endotypes and current biomarkers of choice. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1093. DOI: 10.3390/jpm12071093.
51. Пампура А., Камаев А., Лебеденко А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. *Медицинский вестник Юга России.* 2022; 13 (2): 91–101. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101.
52. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T. et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (6): 1803–1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027.
53. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G. et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 686–693.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
54. Maison N., Omony J., Illi S. et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
55. Nagakumar P., Puttur F., Gregory L.G. et al. Pulmonary type-2 innate lymphoid cells in paediatric severe asthma: phenotype and response to steroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1801809. DOI: 10.1183/13993003.01809-2018.
56. Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E. et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (5): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003.
57. Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S. et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (5): 523–535. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC.
58. Raphael G., Damera G., Angeles T. et al. P1061 TEV-48574, an anti-TL1A antibody in development for use in IBD, is safe and well tolerated following 16 weeks of subcutaneous treatment in adults with severe uncontrolled T2-low/non T2 asthma. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024; 18 (Suppl. 1): i1908. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1191.
59. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Eze J.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 11–18. DOI: 10.2147/jaa.s149577.
60. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате

выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; (94): 20–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28.

61. Woo S.D., Park H.S., Yang E.M. et al. 8-Iso-prostaglandin F₂ α as a biomarker of type 2 low airway inflammation and remodeling in adult asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 133 (1): 73–80. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.007.
62. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining bronchial asthma with phosphoinositide 3-kinase delta activation: towards endotype-driven management. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (14): 3525. DOI: 10.3390/ijms20143525.
63. Yeh Y.L., Su M.W., Chiang B.L. et al. Genetic profiles of transcriptional clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (9): 1164–1172. DOI: 10.1111/cea.13175.
64. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma among children with primary ciliary dyskinesia. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (12): e2449795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.
65. Farahani R., Sherkat R., Hakemi M.G. et al. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 127. DOI: 10.4103/2277-9175.133249.
66. Saeki M., Nishimura T., Kitamura N. et al. Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (12): 2980. DOI: 10.3390/ijms20122980.
67. Saeki M., Kaminuma O., Hiroi T. [A new mechanism of bronchial hyperresponsiveness revealed by murine Th9 cell-transferred asthma model]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2020; 155 (6): 375–380. DOI: 10.1254/fjp.20054 (in Japanese).
68. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol. Int.* 2022; 71 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
69. Tamaskauskiene L., Sitkauskienė B. Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (4): 339–344. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.020.
70. Radzikowska U., Baerenfaller K., Cornejo-Garcia J.A. et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77 (10): 2888–2908. DOI: 10.1111/all.15412.
71. Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach to asthma: an evolving paradigm. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (1): 66. DOI: 10.3390/jpm12010066.
72. Gomez J., Nino G. Uncovering transcriptional endotypes in pediatric asthma – a new lens on biomarker-based clinical stratification. *JAMA.* 2025; 333 (4): 293–294. DOI: 10.1001/jama.2024.26977.
73. Li M., Zhu W., Saeed U. et al. Identification of the molecular subgroups in asthma by gene expression profiles: airway inflammation implications. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12890-022-01824-3.
74. Su M.W., Lin W.C., Tsai C.H. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy.* 2018; 73 (10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439.
75. Yue M., Gaietto K., Han Y.Y. et al. Transcriptomic profiles in nasal epithelium and asthma endotypes in youth. *JAMA.* 2025; 333 (4): 307–318. DOI: 10.1001/jama.2024.22684.
76. Kelly R.S., Mendez K.M., Huang M. et al. Metabo-endotypes of asthma reveal differences in lung function: discovery and validation in two TOPMed cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (3): 288–299. DOI: 10.1164/rccm.202105-1268OC.
77. Sinha A., Desiraju K., Aggarwal K. et al. Exhaled breath condensate metabolome clusters for endotype discovery in asthma. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 262. DOI: 10.1186/s12967-017-1365-7.
78. Ooka T., Raita Y., Fujigaki M. et al. Proteomic endotyping of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3350–3361. DOI: 10.1111/all.15390.
79. Fleming L., Tsatsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67 (8): 675–681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064.
80. Salvermoser M., Zeber K., Boeck A. et al. Childhood asthma: Novel endotyping by cytokines, validated through sensitization profiles and clinical characteristics. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (5): 654–665. DOI: 10.1111/cea.13858.

Поступила: 16.02.25
Принята к печати: 22.04.25

References

1. Global Asthma Network. Global Asthma Report 2024. Available at: <https://globalasthmanetwork.org/> [Accessed: January 30, 2025].
2. Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. [Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russian).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/clin_BA.pdf [Accessed: January 30, 2025] (in Russian).
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
5. Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (3): 00013-2018. DOI: 10.1183/23120541.00013-2018.
6. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 218–230. DOI: 10.1038/nri2262.
7. Fainardi V., Esposito S., Chetta A., Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 94–105. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
8. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
9. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493–1503. DOI: 10.1172/jci124611.
10. Nenashva N.M. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228 (in Russian).
11. Skorokhodkina O.V., Khakimova M.R., Timerbulatova G.A. et al. [Cytokines as biomarkers of eosinophilic inflammation in T2-endotype of bronchial asthma]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2021; 14 (6): 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75 (in Russian).
12. Joanne M., Jennifer T., Malcolm B. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022; 6 (1): e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
13. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (10): 1032–1044. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30399-4.
14. Rackemann F.M. A working classification of asthma. *Am. J. Med.* 1947; 3 (5): 601–606. DOI: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
15. Hopkin J.M. The diagnosis of asthma, a clinical syndrome. *Thorax.* 2012; 67 (7): 660–602. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201825.
16. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
17. Foppiano F., Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic. *Mol. Cell Pediatr.* 2023; 10 (1): 9. DOI: 10.1186/s40348-023-00159-1.
18. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45–51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.
19. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (1): 7–16. DOI: 10.1111/pai.12990.
20. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1119. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61452-x.
21. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
22. Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A. [Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127 (in Russian).
23. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I. et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2018; 31 (2): 44–55. DOI: 10.1089/ped.2018.0886.

24. Furman E.G., Alieva Y.S., Khuzina E.A. [Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review)]. *Pediatr.* 2024; 15 (2): 53–62. DOI: 10.17816/ped15253-62 (in Russian).
25. Mizernitskiy Yu.L. [Bronchial asthma in children: urgent questions requiring answers]. *Pediatriya Vostochnaya Yevropa.* 2024; 12 (1): 10–16. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.001 (in Russian).
26. Pijnenburg M.W., Frey U., De Jongste J.C., Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (6): 2100731. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.
27. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/nejm199501193320301.
28. Sonnappa S., Bastardo C.M., Wade A. et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 519–526. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.018.
29. Spycher B.D., Cochrane C., Granell R. et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017.
30. Schultz A., Brand P.L. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008.
31. Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M. et al. The Prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin. Trials.* 2004; 25 (3): 286–310. DOI: 10.1016/j.cct.2004.03.002.
32. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
33. Depner M., Fuchs O., Genuneit J. et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (2): 129–138. DOI: 10.1164/rccm.201307-1198OC.
34. Haider S., Granell R., Curtin J. et al. Modeling wheezing spells identifies phenotypes with different outcomes and genetic associates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (8): 883–893. DOI: 10.1164/rccm.202108-1821OC.
35. Lemanske R.F.Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 (s15): 38–43. DOI: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x.
36. Busse W.W., Mitchell H. Addressing issues of asthma in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 43–49. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.021.
37. Gaffin J.M., Petty C.R., Sorkness R.L. et al. Determinants of lung function across childhood in the Severe Asthma Research Program (SARP) 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (1): 138–146.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.014.
38. Pongracic J.A., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1030–1041. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.059.
39. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 489–500. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
40. Fain S.B., McIntosh M.J. A new approach to computed tomography measurement of airway remodelling in paediatric asthma. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (1): 00763–2023. DOI: 10.1183/23120541.00763-2023.
41. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S. et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1549–1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
42. Zoratti E.M., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1016–1029. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.
43. Reddy M.B., Liu A.H., Robinson J.L., Klennert M.D. Recurrent wheeze phenotypes in poor urban preschool-age children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 736–739.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.026.
44. Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C. et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1289–1300.e1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.006.
45. Yoon J., Eom E.J., Kim J.T. et al. Heterogeneity of childhood asthma in Korea: cluster analysis of the Korean childhood asthma study cohort. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021; 13 (1): 42–55. DOI: 10.4168/aa.2021.13.1.42.
46. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A. et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 382–389.e1–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
47. Gans M.D., Gavrilo T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 118–127. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
48. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
49. Hussain M., Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells.* 2024; 13 (5): 384. DOI: 10.3390/cells13050384.
50. Porpodis K., Tsiouprou I., Apostolopoulos A. et al. Eosinophilic asthma, phenotypes-endotypes and current biomarkers of choice. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1093. DOI: 10.3390/jpm12071093.
51. Pampura N., Kamaev A.V., Lebedenko A.A. [Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2022; 13 (2): 91–101. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101 (in Russian).
52. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T. et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (6): 1803–1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027.
53. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G. et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 686–693.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
54. Maison N., Omony J., Illi S. et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
55. Nagakumar P., Puttur F., Gregory L.G. et al. Pulmonary type-2 innate lymphoid cells in paediatric severe asthma: phenotype and response to steroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1801809. DOI: 10.1183/13993003.01809-2018.
56. Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E. et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (5): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003.
57. Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S. et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (5): 523–535. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC.
58. Raphael G., Damera G., Angeles T. et al. P1061 TEV-48574, an anti-TL1A antibody in development for use in IBD, is safe and well tolerated following 16 weeks of subcutaneous treatment in adults with severe uncontrolled T2-low/non T2 asthma. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024; 18 (Suppl. 1): i1908. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1191.
59. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Eze J.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 11–18. DOI: 10.2147/jaa.s149577.
60. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [Soluble receptor for advanced glycation end products and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2024; (94): 20–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28 (in Russian).
61. Woo S.D., Park H.S., Yang E.M. et al. 8-Iso-prostaglandin F2 α as a biomarker of type 2 low airway inflammation and remodeling in adult asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 133 (1): 73–80. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.007.
62. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining bronchial asthma with phosphoinositide 3-kinase delta activation: towards endotype-driven management. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (14): 3525. DOI: 10.3390/ijms20143525.
63. Yeh Y.L., Su M.W., Chiang B.L. et al. Genetic profiles of transcriptomic clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (9): 1164–1172. DOI: 10.1111/cea.13175.
64. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma among children with primary ciliary dyskinesia. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (12): e2449795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.

65. Farahani R., Sherkat R., Hakemi M.G. et al. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 127. DOI: 10.4103/2277-9175.133249.
66. Saeki M., Nishimura T., Kitamura N. et al. Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (12): 2980. DOI: 10.3390/ijms20122980.
67. Saeki M., Kaminuma O., Hiroi T. [A new mechanism of bronchial hyperresponsiveness revealed by murine Th9 cell-transferred asthma model]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2020; 155 (6): 375–380. DOI: 10.1254/fpj.20054 (in Japanese).
68. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol. Int.* 2022; 71 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
69. Tamasauskienė L., Sitkauskienė B. Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (4): 339–344. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.020.
70. Radzikowska U., Baerenfaller K., Cornejo-García J.A. et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77 (10): 2888–2908. DOI: 10.1111/all.15412.
71. Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach to asthma: an evolving paradigm. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (1): 66. DOI: 10.3390/jpm12010066.
72. Gomez J., Nino G. Uncovering transcriptional endotypes in pediatric asthma — a new lens on biomarker-based clinical stratification. *JAMA.* 2025; 333 (4): 293–294. DOI: 10.1001/jama.2024.26977.
73. Li M., Zhu W., Saeed U. et al. Identification of the molecular subgroups in asthma by gene expression profiles: airway inflammation implications. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12890-022-01824-3.
74. Su M.W., Lin W.C., Tsai C.H. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy.* 2018; 73 (10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439.
75. Yue M., Gaietto K., Han Y.Y. et al. Transcriptomic profiles in nasal epithelium and asthma endotypes in youth. *JAMA.* 2025; 333 (4): 307–318. DOI: 10.1001/jama.2024.22684.
76. Kelly R.S., Mendez K.M., Huang M. et al. Metabo-endotypes of asthma reveal differences in lung function: discovery and validation in two TOPMed cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (3): 288–299. DOI: 10.1164/rccm.202105-1268OC.
77. Sinha A., Desiraju K., Aggarwal K. et al. Exhaled breath condensate metabolome clusters for endotype discovery in asthma. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 262. DOI: 10.1186/s12967-017-1365-7.
78. Ooka T., Raita Y., Fujiogi M. et al. Proteomics endotyping of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3350–3361. DOI: 10.1111/all.15390.
79. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67 (8): 675–681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064.
80. Salvermoser M., Zeber K., Boeck A. et al. Childhood asthma: Novel endotyping by cytokines, validated through sensitization profiles and clinical characteristics. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (5): 654–665. DOI: 10.1111/cea.13858.

Received: February 16, 2025

Accepted for publication: April 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Терещенко Сергей Юрьевич — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-33; e-mail: legise@mail.ru (SPIN-код: 5291-5020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>)

Sergey Yu. Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-33; e-mail: legise@mail.ru (SPIN-code: 5291-5020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>)

Смольникова Марина Викторовна — к. б. н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-33; e-mail: smarinv@yandex.ru (SPIN-код: 6503-5093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>)

Marina V. Smolnikova, Candidate of Biology, Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-33; e-mail: smarinv@yandex.ru (SPIN-code: 6503-5093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>)

Участие авторов

Терещенко С.Ю. — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе и анализе данных, подготовке статьи и ее доработке

Смольникова М.В. — участие в разработке дизайна, подготовке статьи и ее доработке

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

Authors Contribution

Tereshchenko S.Yu. — significant participation in the development of the concept and design, data collection and analysis, preparation of the article and its revision

Smolnikova M.V. — participation in the development of the design, preparation of the article and its revision

Both authors made an equal 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 биологической терапии тяжелой профессиональной и профессионально обусловленной бронхиальной астмы

Л.А.Шпагина, О.С.Котова , И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, С.А.Кармановская, Е.Г.Кондюрина, В.В.Зеленская, Н.В.Камнева, В.А.Сергеев, К.Ю.Макаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) характеризуется значительной распространенностью и неблагоприятными исходами. В случае Т2-фенотипа ТБА при применении биологической терапии моноклональными антителами существенно улучшается прогноз. Особенности аллергической профессиональной БА (ПБА) обусловлены свойствами производственных аллергенов, что определяет необходимость исследования ответа на биологическую терапию при профессиональном заболевании. **Целью** исследования явилось определение эффективности биологической терапии препаратами моноклональных антител у больных ПБА или профессионально обусловленной БА в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование с участием больных тяжелой ПБА и профессионально обусловленной БА ($n = 49$), получавших терапию препаратами моноклональных антител (омализумаб ($n = 19$), реслизумаб ($n = 3$), меполизумаб ($n = 8$), дупилумаб ($n = 9$), бенрализумаб ($n = 11$)). Диагноз БА был подтвержден положительным бронходилатационным тестом, профессиональный генез — данными аллергопроб или тестом с возвращением на рабочее место. Первичные конечные точки — контроль над симптомами (оценка по тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) $< 0,75$) обострения БА. Статистический анализ проводился при помощи методов описательной статистики (медиана и межквартильный интервал, доли), тест Манна–Уитни или критерий χ^2 для сравнения независимых групп, тест Уилкоксона или критерий Мак–Немара — для взаимосвязанных. Для поиска факторов, ассоциированных с конечными точками, применялся метод пропорциональных рисков Кокса, при анализе выживаемости — метод Каплана–Майера. **Результаты.** Период наблюдения составил 12–60 мес. Контроль над БА достигнут у 39 (79,6 %) больных. С достижением контроля над БА были ассоциированы (относительный риск; 95%-ный доверительный интервал) сенсibilизация к низкомолекулярному аллергену (2,30; 1,84–3,46), снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после физической нагрузки (0,89; 0,50–0,97), эозинофилия крови (1,02; 1,01–1,05). Обострения до лечения отмечены у 49 (100 %), на фоне терапии — у 16 (32,7 %) обследуемых ($p = 0,0001$). При сенсibilизации к низкомолекулярному аллергену и высокой исходной эозинофилии крови снижалась вероятность обострений на фоне лечения (0,27; 0,15–0,86 и 0,96; 0,92–0,99). При анализе методом Каплана–Майера у больных БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, вероятность контроля над симптомами составила 90,3 %, высокомолекулярным — 61,1 %, выживаемость без обострений — 72,3 и 37,7 % соответственно ($p < 0,05$). Увеличился ОФВ₁, снизилась эозинофилия крови. **Заключение.** У больных ПБА и профессионально обусловленной БА при назначении биологической терапии отмечено предупреждение обострений, увеличение вероятности контроля над симптомами, улучшение функции легких, преимущественно при БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном.

Ключевые слова: профессиональная бронхиальная астма, Т2-бронхиальная астма, биологическая терапия, терапевтические моноклональные антитела.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Шпагина Л.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Макаров К.Ю. Эффективность биологической терапии тяжелой профессиональной и профессионально обусловленной бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 635–645. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-635-645

Efficacy of biologic therapy in patients with severe occupational and work-related asthma

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova , Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Elena G. Kondyurina, Vera V. Zelenskaya, Natalya V. Kamneva, Valerij A. Sergeev, Konstantin Yu. Makarov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Novosibirsk, Krasnyy prospect 52, 630091, Russia

Abstract

Severe asthma is characterized by significant prevalence and unfavorable outcomes. Biological therapy with monoclonal antibodies significantly improves the prognosis of T2-phenotype of severe asthma. Features of allergic occupational asthma associated with the properties of industrial allergens determine the need to study its response to biological therapy. **The aim** of the study was to determine the effectiveness of biological therapy with monoclonal antibodies in patients with occupational or work-related asthma in real clinical practice. **Methods.** A prospective observational study was conducted involving patients with severe occupational and work-related asthma ($n = 49$) receiving therapy with monoclonal antibodies (omalizumab ($n = 19$), reslizumab ($n = 3$), mepolizumab ($n = 8$), dupilumab ($n = 9$), benralizumab ($n = 11$)). The diagnosis of asthma was confirmed by a positive bronchodilator test. The occupational and work-related nature of the disease was identified by allergy tests or return-to-work test. The primary endpoints were symptom control ($ACQ-5 < 0.75$) and asthma exacerbations. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods (median and interquartile range, proportions), Mann – Whitney test or χ^2 criterion for comparison of independent groups, Wilcoxon test or McNemar criterion for interrelated groups. Cox proportional hazards method was used to search for factors associated with endpoints, Kaplan–Meier method was used for survival analysis. **Results.** The observation period was 12 – 60 months. Asthma control was achieved in 39 (79.6 %) patients. The following factors were associated with achieving asthma control (relative risk; 95% confidence interval): sensitization to a low-molecular allergen (2.30; 1.84–3.46), a decrease in the forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) after exercise (0.89; 0.50 – 0.97), and blood eosinophilia (1.02; 1.01 – 1.05). Exacerbations were noted in 49 (100%) subjects before treatment and in 16 (32.7%) during therapy ($p = 0.0001$). Sensitization to a low-molecular allergen and high baseline blood eosinophilia reduced the likelihood of exacerbations during treatment (0.27; 0.15 – 0.86 and 0.96; 0.92 – 0.99). In the Kaplan–Meier analysis, the probability of symptom control was 90.3% in patients with low-molecular-weight allergen-induced asthma and 61.1% in patients with high-molecular-weight allergens. The survival rate without exacerbations was 72.3% and 37.7%, respectively ($p < 0.05$). FEV_1 increased, and blood eosinophilia decreased. **Conclusion.** In patients with occupational and work-related asthma, biological therapy prevents exacerbations, increases the probability of symptom control, and improves lung function, primarily in asthma caused by low-molecular-weight allergens.

Key words: occupational asthma, T2-asthma, biologic therapy, therapeutic monoclonal antibodies.

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

Funding. The study was performed without any sponsorship.

Ethical review. The studies were conducted in accordance with the ethical principles of scientific medical research involving human subjects, as set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association, and in compliance with the ethical norms and rules provided for by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation No.3 of 2002 “On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Human Subjects”. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation.

© Shpagina L.A. et al., 2025

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kamneva N.V., Sergeev V.A., Makarov K.Yu. Efficacy of biologic therapy in patients with severe occupational and work-related bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 635–645 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-635-645

Бронхиальная астма (БА) характеризуется значительной гетерогенностью паттернов персистирующего воспаления дыхательных путей (эндотипов), что на клиническом уровне отражается множеством вариантов клинического течения (фенотипов) [1]. Наиболее неблагоприятным фенотипом является тяжелая БА (ТБА) в связи со снижением качества и продолжительности жизни больных [2]. В этой группе 45–57 % пациентов не достигают контроля над заболеванием [3, 4], повышен риск развития фиксированной бронхообструкции [5], обострений [6, 7], сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При потребности в высоких дозах лекарств увеличивается риск нежелательных лекарственных реакций, особенно при применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) [9]. Распространенность ТБА в разных исследуемых когортах и при применении разных критериев составляла от 4 до 13,7 % [2, 10, 11]. По данным эпидемиологического исследования НИКА II, в России доля неконтролируемой ТБА превышает 4 % [12].

Профессиональная БА (ПБА) приводит к дополнительному ущербу на индивидуальном и популяционном уровне, связанному со стойкой утратой больными профессиональной трудоспособности и потерей государством трудовых ресурсов. В связи с этим важной задачей является сохранение общей трудоспособности больных, при этом требования к эффективности терапии повышаются. Известно, что при профессиональном заболевании вероятность ТБА больше [13, 14]. Так, по данным исследования E-RHOCAS, в группах

больных ПБА ($n = 997$) и лиц ($n = 1\,563$), не контактировавших с производственными аллергенами, частота ТБА составила 16,2 и 6,3 % соответственно [14].

Наиболее изученным клиническим и патогенетическим вариантом БА является Т2-ассоциированная, когда основными клетками регуляторами являются Т-хелперы 2-го типа или врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [1]. Большая часть случаев ТБА, а также аллергическая ПБА относятся именно к Т2-фенотипу [15]. Понимание клеточно-молекулярных механизмов воспаления позволило определить «целевые белки» для таргетной терапии моноклональными антителами – иммуноглобулин (Ig) E, интерлейкин (IL)-5 и его рецептор на эозинофилах, рецепторы IL-4 и IL-13, тимический стромальный лимфопоэтин [1]. Биологическая терапия позволяет предупредить обострения, контролировать симптомы, улучшить функцию легких, преодолеть зависимость от сГКС у больных Т2-ассоциированной ТБА при неэффективности других методов лечения [16–18]. Аллергическая ПБА относится к Т2-фенотипу. Вместе с тем клинико-патогенетические особенности заболевания зависят от свойств профессионального этиологического фактора [19–21]. Так, БА, вызванная высокомолекулярными аллергенами, имеет большие продолжительность латентного периода, вероятность сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний и фиксированной бронхообструкции. Высокомолекулярные аллергены – это полноценные аллергены; паттерн воспаления в большинстве случаев связан

с выработкой специфических IgE. При БА, связанной с низкомолекулярными аллергенами (гаптенами), часто формируется Т2-воспаление без участия IgE, возможен смешанный (аллергический и ирритантный) механизм, клиническими особенностями которого являются выраженные симптомы и частые обострения [20, 21]. Отличия биомеханизмов и клинических проявлений позволяют предположить и различия в ответе на терапию. Влияние биологической таргетной терапии препаратами моноклональных антител на течение БА, вызванной аллергенами производственной среды, все еще изучено недостаточно.

Целью исследования явилось определение эффективности биологической терапии препаратами моноклональных антител у больных ПБА или профессионально обусловленной БА в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование реальной клинической практики были включены больные тяжелой аллергической (Т2-ассоциированной) ПБА или профессионально обусловленной БА, получавшие терапию препаратами моноклональных антител. Диагноз был установлен на основании клинических признаков и спирографических данных (коэффициент бронходилатации по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 12 %) [22].

Критерии включения в исследование:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- БА на основании клинических признаков и спирографического критерия;
- тяжелая степень БА на основании отсутствия контроля над симптомами при терапии IV или V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA) (средние / высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительно действующим β_2 -агонистом адренорецепторов (ДДБА) и 2-м препаратом контроля (М-холиноблокатором);
- работа в условиях воздействия аллергенов;
- отсутствие симптомов БА на момент предварительного медицинского осмотра (при наличии), симптомы экспозиции и / или реэкспозиции и / или элиминации;
- сенсibilизация к производственным аллергенам по данными аллергологического обследования (положительный результат исследования специфических IgE, кожных проб) или по результатам теста с возвращением на рабочее место (при серийной пикфлоуметрии различия показателей пиковой скорости выдоха на рабочем месте и в дни отсутствия на работе составляли ≥ 20 %);
- назначение в реальной клинической практике биологической терапии препаратами моноклональных антител (омализумаб или реслизумаб или

меполизумаб или бенрализумаб или дупилумаб) в дополнение к стандартной базисной терапии (обязательно иГКС в сочетании с ДДБА, возможно — другие препараты для лечения БА).

Критерии не включения:

- несоответствие базисной терапии действующим клиническим рекомендациям;
- критические ошибки ингаляционной техники;
- паразитозы;
- тяжелые коморбидные состояния, в т. ч. хроническая сердечная недостаточность IА, IВ, II стадии, цирроз печени класса В—С по Чайлд—Пью, хроническая болезнь почек С5, ожирение III стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения, наследственные заболевания бронхолегочной системы, туберкулез легких, инфекция вирусом иммунодефицита человека, аутоиммунные заболевания;
- предшествующая или текущая терапия какими-либо препаратами моноклональных антител, помимо лечения БА.

Критерии исключения:

- отмена препаратов моноклональных антител или потеря больного для наблюдения ранее 12 мес. терапии.

Данные об условиях труда получены из санитарно-гигиенических характеристик условий труда предприятия, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертиз связи заболевания с профессией и из карт специальной оценки условий труда. Экспертиза связи заболевания с профессией проводилась в центре профпатологии Новосибирской области (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2»).

Данные о лечении (препараты, дозы, период лечения) получены из региональной медицинской информационной системы и медицинской документации, предоставленной пациентами.

Первичные конечные точки — достижение контроля над симптомами, доля больных с обострениями. Обострением считались эпизоды усиления респираторных симптомов, при которых требовалось изменение обычного режима терапии [22]. Контроль над БА определялся согласно опроснику по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5) $< 0,75$ балла [22]. Вторичные конечные точки — изменение функции легких (показатели — пребронходилатационный $ОФВ_1$, процент снижения $ОФВ_1$ после физической нагрузки — ФН), потребности в сГКС (доза преднизолона и доля больных, получающих терапию сГКС), эозинофилии крови, трудоспособности.

Процедуры исследования:

- оценка анамнеза, физических данных;
- анкетирование по ACQ-5;
- оценка обострений БА;
- общий анализ крови с подсчетом числа эозинофилов;

- исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе;
- спирография с пробой с бронхолитическим препаратом (рекомендации Российского респираторного общества (2014, 2023); спирограф MAC2-C (Белинтелмед, Республика Беларусь)) до лечения, затем — 1 раз в 4 нед. в первые 4 мес. терапии, далее — 1 раз в 8 нед.;
- бронхопровокационный тест с ФН (тредмил-система *Schiller Intertack 8 10T*, протокол с постепенно возрастающей ФН *R. Bruce* с начальным уровнем 50 Вт, общая продолжительность — 8 мин, после достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений по формуле *Shepherd* — 4 мин, оценка спирографии через 5, 10, 15 мин) до лечения и далее — 1 раз в год.

Оценка проводилась в стабильную фазу заболевания при отсутствии острых коморбидных заболеваний, в т. ч. инфекционных. В случае обострения БА выполнялся внеплановый визит для подтверждения события. Продолжительность наблюдения — 12–60 мес.

Статистический анализ. Расчеты выполнены с применением программного обеспечения SPSS 24. Уровень значимости p для отклонения нулевой гипотезы составлял $< 0,05$. Применялись стандартные методы описательной статистики — для непрерывных переменных рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал, данные представлены в виде Me (25, 75-й процентиль), для ординальных и номинальных переменных определялись доли, результат представлен в процентах. Для сравнения независимых групп по непрерывным переменным применялся тест Манна–Уитни, по качественным — критерий χ^2 , взаимосвязанные группы сравнивались при помощи теста Уилкоксона или критерия Мак-Немара. Поиск факторов, ассоциированных с достижением первичной конечной точки, оценивался методом пропорциональных рисков Кокса (однофакторный анализ). Модели включали исследуемый фактор, возраст, стаж, эозинофилию крови, статус курения (курильщик / бывший курильщик или некурящий). Вероятность достижения контроля над БА, отсутствия обострений, отсутствия обострений от момента достижения полного контроля над БА определялась методом Каплана–Майера, для оценки достоверности отличий применялся логранговый критерий.

Результаты

В исследование включены больные БА ($n = 49$), в период 2018–2023 гг. получавшие омализумаб ($n = 19$), реслизумаб ($n = 3$), меполизумаб ($n = 8$), дупилумаб ($n = 9$) и бенрализумаб ($n = 11$).

Подкожные инъекции омализумаба назначались в следующих дозах:

- 150 мг 1 раз в 4 нед. ($n = 2$);
 - 300 мг 1 раз в 4 нед. ($n = 1$);
 - 450 мг 1 раз в 4 нед. ($n = 3$);
 - 600 мг 1 раз в 4 нед. ($n = 2$);
 - 300 мг 1 раз в 2 нед. ($n = 4$);
 - 450 мг 1 раз в 2 нед. ($n = 5$);
 - 600 мг 1 раз в 2 нед. ($n = 2$).
- Реслизумаб назначался в виде внутривенных инфузий в дозе 3 мг / кг 1 раз в 4 нед.; меполизумаб — в виде подкожных инъекций 100 мг 1 раз в 4 нед.
- Подкожные инъекции дупилумаба назначались пациентам со стероидозависимой БА в следующих дозах:
- в начальной дозе 600 мг, далее — 300 мг 1 раз в 2 нед. ($n = 4$);
 - в начальной дозе 400 мг, далее — 200 мг 1 раз в 2 нед. ($n = 5$).
- Бенрализумаб назначался в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (3 инъекции), далее кратность введения составляла 1 раз в 8 нед.
- Показания к назначению соответствовали требованиям действующих федеральных клинических рекомендаций [22] и GINA (2018–2023) [23]. Единого, сформулированного протоколом исследования подхода к дифференцированному выбору молекулы генно-инженерного биологического препарата, не было, т. к. препарат назначался лечащими врачами в рутинной практике. Из обоснований назначений можно выделить применение омализумаба при наличии у пациентов высокого уровня IgE крови, выявлении специфических IgE или положительных аллергопроб, а также терапию антиэозинофильными препаратами при уровне эозинофилов крови > 300 кл. / мкл и дупилумабом — при наличии коморбидного полипозного риносинусита.
- Средние дозы иГКС получали 35 (71,4 %) участников исследования, высокие — 14 (28,6 %), ДДБА и 3-й препарат контроля над БА (длительно действующий М-холиноблокатор) — 100 % пациентов, антилейкотриеновые препараты — 15 (30,6 %) больных. Кроме того, все больные были вакцинированы от пневмококка, ежегодно вакцинировались от гриппа, 40 (81,6 %) пациентов были вакцинированы от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в период эпидемии.
- Минимальный период наблюдения составил 12 мес., максимальный — 60 мес.
- Основные характеристики исследуемой когорты на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Больные работали на предприятиях машиностроения, предприятиях по производству пищевых продуктов, текстильных изделий, мебели, в строительстве, в медицинских организациях. У 31 (63,3 %) пациента установлена связь заболевания с профессией, у 18 (36,7 %) диагноз находился в стадии экспертизы или экспертиза была затруднена по причине большой продолжительности постконтактного периода. На момент начала терапии все больные прекратили контакт с профессиональным аллергеном. Исходно у всех обследуемых зарегистрированы неконтролируемая БА (АСQ-5 $> 1,5$ балла) и анамнез обострения в течение 1 года, предшествующего терапии.
- Контроль над БА достигнут у 39 (79,6 %) больных, частичный контроль — у 10 (20,4 %). Результат анкетирования по АСQ-5 уменьшился с 4,4 (3,0; 4,8) до 0,4 (0,2; 0,6) балла, изменение составило -4 ($-4,2$; $-3,6$) балла; $p = 0,0001$. Потребность в препаратах для

Таблица 1
Характеристика больных на момент начала наблюдения
Table 1
Baseline characteristics of the patients

Характеристика	Показатель
Возраст, годы	51 (42; 57)
Пол, n (%):	
• мужской	16 (32,6)
• женский	33 (67,4)
Статус курения, n (%):	
• курильщик	10 (20,4)
• бывший курильщик	7 (14,3)
• некурящий	32 (65,3)
Стаж работы, мес.	181 (141; 246)
Продолжительность постконтактного периода, мес.	34 (11; 58)
Характеристика профессионального аллергена, n (%):	
• высокомолекулярный	18 (36,7)
• низкомолекулярный	31 (63,3)
Продолжительность ТБА на момент начала биологической терапии, годы	3 (1; 4)
Срок от экспертизы связи БА с профессией, годы	2,5 (1; 3,5)
Исходно прирост ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитического препарата, %	17 (12; 25)
Обострения БА в течение 1 года до начала биологической терапии, n (%)	49 (100)
АСQ-5 исходно, баллы	4,4 (3,0; 4,8)
Доля больных, нуждающихся в терапии сГКС, n (%)	6 (12,2)
Коморбидность, n (%):	
• аллергический полипозный риносинусит	6 (12,2)
• аллергический ринит	15 (30,6)
• артериальная гипертензия	27 (55,1)
• ишемическая болезнь сердца	4 (8,2)
• хроническая обструктивная болезнь легких	11 (22,4)
• сахарный диабет	7 (14,3)
• ожирение 1–2-й степени по ВОЗ	14 (28,6)

Примечание: ТБА – тяжелая бронхиальная астма; БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСQ (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; с ГКС – системные глюкокортикостероиды; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

купирования симптомов БА уменьшилась с 4 (4; 6) до 0 (0; 0,5) доз в сутки; $p = 0,001$.

По данным анализа методом пропорциональных рисков Кокса на вероятность контроля над БА на фоне биологической терапии оказывали значимое влияние следующие факторы (табл. 2):

- вид аллергена (сенсibilизация к низкомолекулярному аллергену увеличивала вероятность контроля над БА в 2,3 раза);
- эозинофилия крови (при увеличении исходных значений на 10 кл. / мкл вероятность повышалась на 2 %);
- гиперреактивность бронхов (при снижении ОФВ₁ после ФН на 5 % вероятность повышалась на 11 %).

За время наблюдения обострения зарегистрированы у 16 (32,7 %) больных, из них 4 (8,2 %) случая – в первые 12 мес. лечения.

При БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, вероятность обострений была меньше на 73 %. При увеличении исходной эозинофилии крови на 10 кл. / мкл вероятность обострений снижалась на 4 %. Стаж работы в условиях воздействия аллергенов не был ассоциирован с первичными конечными точками терапии.

Были проанализированы вероятность достижения контроля над БА и выживаемость без обострений во время биологической терапии методом Каплана–Майера в зависимости от вида аллергена и стажа работы (см. рисунок). При БА от воздействия низкомолекулярных аллергенов вероятность достижения контроля при использовании биологической терапии составила 90,3 %, при БА от высокомолекулярных аллергенов – 61,1 %. Медиана времени до контроля над БА составила 3 и 4 мес. соответственно; $p = 0,004$.

Вероятность эффективной профилактики обострений в течение 5 лет при расчете от момента начала наблюдения в подгруппах воздействия низко- и высокомолекулярных аллергенов составляла 72,3 и 37,7 % соответственно; $p = 0,009$. Различий по данным показателей между группами в зависимости от стажа работы не отмечено ($p > 0,05$) (см. рисунок).

Вероятность отсутствия обострений от момента достижения полного контроля над БА в течение 5 лет в подгруппах пациентов с разным видом аллергена составляла 83,2 и 19,3 % соответственно; $p = 0,004$.

Таблица 2
Факторы, ассоциированные с контролем и обострениями профессиональной бронхиальной астмы на фоне биологической терапии
Table 2
Factors associated with control and exacerbations of occupational asthma during biological therapy

Параметр	ОР	95%-ный ДИ	Статистика Вальда	p
Предикторы достижения контроля над БА				
Низкомолекулярный аллерген	2,30	1,84–3,46	5,35	0,021
Снижение ОФВ ₁ после ФН, %	0,89	0,50–0,97	12,59	0,0003
Эозинофилия крови, кл. / мкл	1,02	1,01–1,05	4,73	0,030

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 640

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 639

Концентрация аллергена в воздухе рабочей зоны, мг / м ³	1,00	0,42–1,99	0,52	0,566
Сопутствующее воздействие irritантов	1,06	0,54–2,35	0,73	0,417
Стаж работы, месяцы	0,99	0,32–2,17	0,04	0,841
Предикторы обострений БА				
Низкомолекулярный аллерген	0,27	0,15–0,86	6,33	0,012
Эозинофилия крови, кл. / мкл	0,96	0,92–0,99	5,99	0,015
Концентрация аллергена в воздухе рабочей зоны, мг / м ³	1,00	0,48–1,86	0,48	0,641
Сопутствующее воздействие irritантов	1,08	0,85–3,12	0,92	0,475
Стаж работы, месяцы	1,00	0,95–2,08	0,63	0,426

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; БА – бронхиальная астма; ФН – физическая нагрузка; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

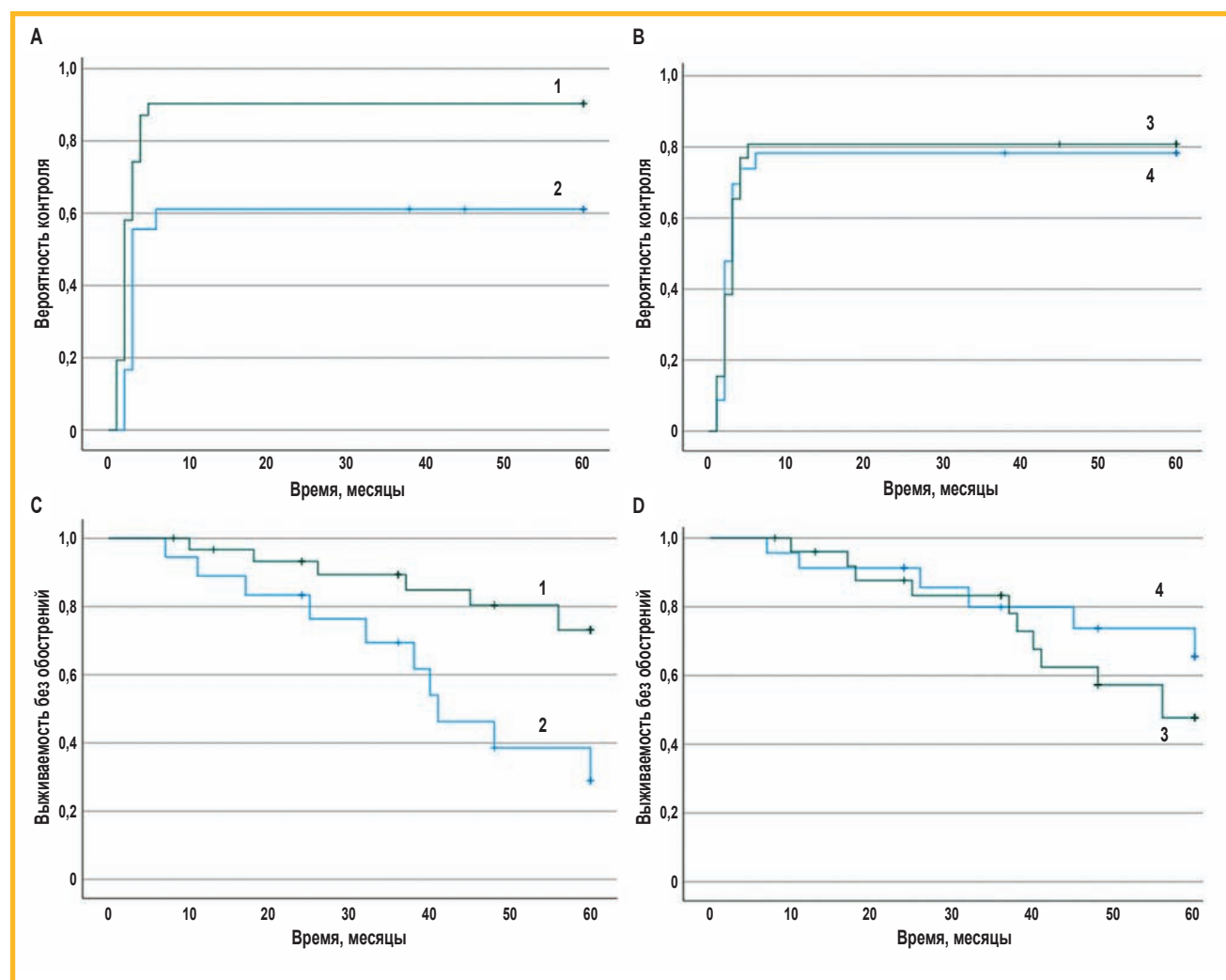


Рисунок. Эффективность биологической терапии при профессиональной бронхиальной астме в зависимости от условий труда (анализ выживаемости): А, С – в зависимости от вида аллергена; В, Д – в зависимости от стажа; А, С – вероятность достижения контроля над бронхиальной астмой; В, Д – вероятность обострений бронхиальной астмы; 1 – бронхиальная астма от низкомолекулярного аллергена (сварочный аэрозоль, металлы, органические растворители, клеи, герметики, формальдегид, антисептики); 2 – бронхиальная астма от высокомолекулярного аллергена (мучная, зерновая пыль, шерсть животных, перо птиц, вакцины); 3 – стаж работы > 15 лет; 4 – стаж работы < 15 лет; + – цензурированный случай.

Figure. Efficiency of biological therapy for occupational asthma depending on working conditions, survival analysis: А, С – depending on the type of allergen; В, Д – depending on the time in employment; А, С – probability of achieving control over asthma; В, Д – probability of asthma exacerbations; 1 – low-molecular allergen-induced asthma (welding aerosol, metals, organic solvents, adhesives, sealants, formaldehyde, antiseptics); 2 – high-molecular allergen-induced asthma (flour, grain dust, animal hair, bird feathers, vaccines); 3 – time in employment > 15 years; 4 – time in employment < 15 years; + – censored case.

Таблица 3
Изменение функции легких, потребности в системных глюкокортикостероидах, эозинофилия крови у больных профессиональной астмой на фоне биологической терапии
Table 3
Changes in lung function, need for systemic corticosteroids, blood eosinophilia in patients with occupational asthma during biological therapy

Параметр	Исходно		По завершении наблюдения		Изменение		p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
	БА от воздействия аллергена (n = 39):		БА от воздействия аллергена (n = 39):		БА от воздействия аллергена (n = 39):					
	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)				
Пребронходилационный ОФВ ₁ , %	66,2 (62,4; 71,7)		83,9 (77,9; 90,4)		18,1 (15,2; 20,6)		0,001			
	66,0 (61,5; 75,8)	69,1 (65,1; 71,7)	86,6 (79,1; 101,8)	79,7 (76,9; 90,0)	19,0 (16,5; 20,8)	13,9 (6,8; 18,8)		0,001	0,001	0,010
Прирост ОФВ, после ингаляции бронхолитического препарата, %	17,3 (12,8; 25,6)		8,4 (5,2; 10,4)		-8,5 (-14,9; - 6,2)		0,001			
	18,5 (13,4; 26,1)	15,4 (11,0; 22,1)	9,5 (8,2; 12,8)	6,1 (1,0; 9,5)	-6,2 (-9,8; -6,0)	-9,5 (-15,3; -7,8)		0,001	0,001	0,009
Снижение ОФВ ₁ после ФН, %	-19,0 (-22,7; -15,8)		-7,8 (-9,2; -4,6)		11,1 (9,3; 12,6)		0,001			
	-20,6 (-22,9; -14,6)	-17,5 (-18,0; -14,2)	-4,2 (-5,6; 2,4)	-9,2 (-10,6; -5,5)	13,1 (10,2; 15,0)	8,6 (6,4; 11,3)		0,001	0,001	0,005
ФЖЕЛ, %	69,5 (65,2; 74,8)		88,1 (85,3; 91,0)		18,2 (16,2; 20,4)		0,001			
	67,8 (63,4; 75,9)	70,6 (67,2; 72,0)	91,6 (89,4; 96,2)	86,6 (83,2; 88,5)	20,8 (18,3; 22,6)	15,3 (12,9; 18,5)		0,001	0,001	0,012
Доля больных, достигших субмаксимальной ФН, n (%)	0		35 (71,4)		35 (71,4)		H / n			
	0	0	23 (46,9)	12 (24,5)	23 (46,9)	12 (24,5)		H / n	H / n	0,048
*Суточная доза сГКС, мг	12,5 (10,0; 15,0)		0 (0; 5)		-10 (-2,5; -10)		0,001	-	-	-
Доля больных, регулярно принимавших сГКС	6 (12,2)		2 (4,1)		-4 (8,2)		H / n			
	3 (6,1)	3 (6,1)	1 (2,05)	1 (2,05)	-2 (4,1)	-2 (4,1)		H / n	H / n	H / n
Эозинофилия крови, кл. / мкл	365 (342; 389)		82 (71; 93)		-283 (-301; -289)		0,001			
	362 (325; 371)	369 (355; 388)	78 (60; 86)	84 (65; 91)	-290 (-301; - 295)	-254 (-272; -241)		0,001	0,001	0,001
FeNO, ppb	154 (75; 226)		20 (15; 28)		-133 (-198; -82)		0,001			
	148 (59; 197)	172 (78; 235)	18 (13; 25)	23 (16; 29)	-152 (-160; - 138)	-125 (-141; - 112)		0,001	0,001	0,001

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФН – физическая нагрузка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды; FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – фракция выдыхаемого оксида азота; H / n – не проводилось; * – в подгруппе больных, получавших системные глюкокортикостероиды, в пересчете на преднизолон; достоверность изменений до и после лечения; p_1 – во всей группе, p_2 – в подгруппе воздействия низкомолекулярного аллергена, p_3 – в подгруппе воздействия высокомолекулярного аллергена, p_4 – различия изменений между подгруппами.

Note: * – in the subgroup of patients receiving systemic corticosteroids; calculated as prednisolone; significance of changes before and after treatment: p_1 – in the entire group; p_2 – in the subgroup exposed to low-molecular-weight allergens; p_3 – in the subgroup exposed to high-molecular-weight allergens; p_4 – differences in changes between subgroups.

Достижение первичных конечных точек было одинаковым при применении всех препаратов моноклональных антител.

После обострений у 10 (21,7 %) больных восстановился прежний уровень контроля над БА при прежних дозах препаратов базисной терапии, у 6 (12,2 %) больных для восстановления прежнего уровня контроля потребовалось увеличение дозы иГКС + ДДБА.

В результате лечения наступило значимое улучшение функции легких, снизилась гиперреактивность бронхов (табл. 3). По результатам анализа этиологически обусловленных подгрупп показано, что более значимые изменения пребронходилационного ОФВ₁ и результатов теста с ФН отмечались при сенсibilизации к низкомолекулярным аллергенам, изменение индекса бронходилатации — при сенсibilизации к высокомолекулярным аллергенам.

У 4 из 6 больных, исходно получавших сГКС в качестве базисной терапии, их удалось отменить, у 2 — снизить дозу. Отмечалось также достоверное снижение уровня эозинофилов крови.

До начала лечения все обследуемые больные не работали в связи с заболеванием, 6 пациентов были старше трудоспособного возраста.

Через 18 (13; 22) мес. после достижения контроля над симптомами (полного или частичного) 25 (51,0 %) пациентов возобновили трудовую деятельность как минимум в форме частичной занятости. Принципы рационального трудоустройства (вне контакта с аллергенами, irritантами, неблагоприятным микроклиматом, без тяжелой ФН) были соблюдены. Доля работающих в подгруппе трудоспособного возраста ($n = 36$) на момент завершения наблюдения составила 23 (63,9 %).

Из нежелательных явлений, потенциально связанных с применением препаратов моноклональных антител, следует отметить бессимптомное увеличение числа эозинофилов крови в 2 раза у 3 больных, получавших дупилумаб. Данные пациенты продолжают лечение.

Обсуждение

Таким образом, у больных тяжелой ПБА при назначении биологической терапии эффективно предупреждались обострения, наблюдался контроль над респираторными симптомами, улучшалась функция легких, снижалась активность воспаления, что способствовало продолжению трудовой деятельности. В связи с этим важно своевременное определение потребности пациента с ПБА в биологической терапии.

Известными маркерами прогноза эффективности терапии моноклональными антителами в общей популяции больных Т2-ассоциированной ТБА являются уровень эозинофилов мокроты и крови, концентрация периостина крови, обострения в анамнезе [24–26]. В исследуемой группе больных ПБА также прослеживалась прогностическая значимость эозинофилии крови. Дополнительно определены в качестве перспективных маркеров параметр условий труда — вид аллергена (высокомолекулярный или низкомолеку-

лярный), а также характеристика фенотипа — выраженность гиперреактивности бронхов, оцениваемая по результатам теста с ФН. Концентрация веществ сенсibilизирующего действия в воздухе рабочей зоны, стаж работы не оказывали влияния на результаты лечения, и по-видимому, имеют меньшее значение для формирования определенных эндотипов и фенотипов ПБА.

При формировании БА в условиях воздействия как аллергенов, так и irritантов (следовательно, возможность смешанного эндотипа БА) эффективность биологической терапии также не ограничивалась. Полученные данные могут быть полезны при планировании организации медицинской помощи больным ПБА.

В последнее время обсуждается определение ремиссии ТБА. Предлагается сочетание следующих критериев:

- отсутствие обострений в течение ≥ 12 мес.;
- достижение полного контроля над заболеванием;
- нормализация или улучшение функции легких по данным спирографии;
- отмена сГКС [27, 28].

В представленном исследовании проведен расчет 5-летней вероятности отсутствия обострений у пациентов, достигших контроля над заболеванием (у этих же больных наблюдались улучшение функции легких и отсутствие случаев терапии сГКС). Данный показатель составлял при БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, 72,3 %, высокомолекулярным — 37,7 %. Согласно опубликованным данным, доля случаев ремиссии при биологической терапии у пациентов с ТБА составляет 21–37 % [29–31]. Таким образом, целесообразно продолжение исследований эффективности биологической терапии у пациентов с различными эндо- и фенотипами ПБА с позиции понятия «ремиссия».

Заключение

У больных ПБА при биологической терапии снижается вероятность обострений, увеличивается вероятность контроля над симптомами, улучшается функция легких, что способствует сохранению трудоспособности. Более высокая эффективность биологической терапии отмечена при эндотипе БА, вызванной воздействием низкомолекулярных аллергенов.

Литература

1. Chen C.Y., Wu K.H., Guo B.C. et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 182. DOI: 10.3390/ijms25010182.
2. Roche N., Garcia G., de Larrard A. et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open.* 2022; 12 (8): e060160. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060160.
3. Kimura Y., Suzukawa M., Jo T. et al. Epidemiology of patients with severe asthma in Japan: a nationwide descriptive study. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (4): 00122–2024. DOI: 10.1183/23120541.00122-2024.
4. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.

5. Sousa A.W., Barros Cabral A.L., Arruda Martins M., Carvalho C.R.F. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-year follow-up. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (3): 591–598. DOI: 10.1002/ppul.24625.
6. Белевский А.С., Ненасева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.
7. Korn S., Schmidt O., Timmermann H. et al. Real-world characteristics of patients with severe asthma prior to starting Dupilumab: the ProVENT study. *Respiration.* 2024; 103 (1): 10–21. DOI: 10.1159/000535390.
8. Nagarajan S., Rosenbaum J., Joks R. The relationship between allergic rhinitis, asthma, and cardiovascular disease in the National Health Interview Surveys (NHIS), 1999–2018. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (6): 1509–1519.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.02.001.
9. Ekström M., Nwaru B.I., Hasvold P. et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2181–2190. DOI: 10.1111/all.13874.
10. Larsson K., Stållberg B., Lisspers K. et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x.
11. Kankaanranta H., Viinanen A., Ilmarinen P. et al. Comorbidity burden in severe and nonsevere asthma: a nationwide observational study (FINASTHMA). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (1): 135–145.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.09.034.
12. 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.
13. Romero-Mesones C., Cruz M.J., Alobid I. et al. Disposition of work-related asthma in a Spanish asthma cohort: comparison of asthma severity between employed and retired workers. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (11): 3407–3413.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.06.040.
14. Vandeplass O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Severe occupational asthma: insights from a multicenter European cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2309–2318.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.017.
15. Mason P., Biasioli M., Liviero F. Endotypes of occupational asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2024; 24 (2): 58–63. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000969.
16. Chan R., Stewart K., Misirovs R., Lipworth B.J. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1497–1505. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
17. Ando K., Fukuda Y., Tanaka A., Sagara H. Comparative efficacy and safety of Tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. *Cells.* 2022; 11 (5): 819. DOI: 10.3390/cells11050819.
18. Kim H., Kim M.G., Kim S.R. et al. Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: a network meta-analysis. *World Allergy Organ. J.* 2024; 17 (7): 100934. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100934.
19. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия аэрозолей поливинилхлорида: фенотипы заболевания. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018; (12): 14–18. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-12-14-18.
20. Lau A., Tarlo S.M. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11 (2): 188–200. DOI: 10.4168/aa.2019.11.2.188.
21. Vandeplass O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019; 74 (2): 261–272. DOI: 10.1111/all.13542.
22. 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.
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Reports. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/reports/>
24. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S. et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 809–823. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.023.
25. Milger K., Suhling H., Skowasch D. et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German asthma net severe asthma registry cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2701–2712.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.047.
26. Sasano H., Harada N., Harada S. et al. Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics. *Allergol. Int.* 2024; 73 (1): 94–106. DOI: 10.1016/j.alit.2023.06.001.
27. Busse W.W., Chupp G., Corbridge T. et al. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 894–903. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.044.
28. Передельская М.Ю., Ненасева Н.М., Себекина О.В., Белевский А.С. Клиническая ремиссия при бронхиальной астме. *Практическая пульмонология.* 2023; (1): 3–10. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12854.
29. Sposato B., Bianchi F., Ricci A., Scalese M. Clinical asthma remission obtained with biologics in real life: patients' prevalence and characteristics. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 1020. DOI: 10.3390/jpm13061020.
30. Hansen S., Bastrup Søndergaard M., von Bülow A. et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest.* 2024; 165 (2): 253–266. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.046.
31. 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.

Поступила: 03.11.24
Принята к печати: 27.06.25

References

1. Chen C.Y., Wu K.H., Guo B.C. et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 182. DOI: 10.3390/ijms25010182.
2. Roche N., Garcia G., de Larrard A. et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open.* 2022; 12 (8): e060160. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060160.
3. Kimura Y., Suzukawa M., Jo T. et al. Epidemiology of patients with severe asthma in Japan: a nationwide descriptive study. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (4): 00122-2024. DOI: 10.1183/23120541.00122-2024.
4. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
5. Sousa A.W., Barros Cabral A.L., Arruda Martins M., Carvalho C.R.F. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-year follow-up. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (3): 591–598. DOI: 10.1002/ppul.24625.
6. Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. [Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713 (in Russian).
7. Korn S., Schmidt O., Timmermann H. et al. Real-world characteristics of patients with severe asthma prior to starting Dupilumab: the ProVENT study. *Respiration.* 2024; 103 (1): 10–21. DOI: 10.1159/000535390.
8. Nagarajan S., Rosenbaum J., Joks R. The relationship between allergic rhinitis, asthma, and cardiovascular disease in the National Health Interview Surveys (NHIS), 1999–2018. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (6): 1509–1519.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.02.001.

9. Ekström M., Nwaru B.I., Hasvold P. et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2181–2190. DOI: 10.1111/all.13874.
10. Larsson K., Stållberg B., Lisspers K. et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x.
11. Kankaanranta H., Viinanen A., Ilmarinen P. et al. Comorbidity burden in severe and nonsevere asthma: a nationwide observational study (FINASTHMA). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (1): 135–145.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.09.034.
12. 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).
13. Romero-Mesones C., Cruz M.J., Alobid I. et al. Disposition of work-related asthma in a Spanish asthma cohort: comparison of asthma severity between employed and retired workers. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (11): 3407–3413.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.06.040.
14. Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Severe occupational asthma: insights from a multicenter European cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2309–2318.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.017.
15. Mason P., Biasoli M., Liviero F. Endotypes of occupational asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2024; 24 (2): 58–63. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000969.
16. Chan R., Stewart K., Misirows R., Lipworth B.J. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1497–1505. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
17. Ando K., Fukuda Y., Tanaka A., Sagara H. Comparative efficacy and safety of Tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. *Cells*. 2022; 11 (5): 819. DOI: 10.3390/cells11050819.
18. Kim H., Kim M.G., Kim S.R. et al. Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: a network meta-analysis. *World Allergy Organ. J.* 2024; 17 (7): 100934. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100934.
19. Vasilyeva O.S., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M. [Occupational bronchial asthma caused by exposure to polyvinyl chloride: phenotypes of the disease]. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (12): 14–18. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-12-14-18 (in Russian).
20. Lau A., Tarlo S.M. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11 (2): 188–200. DOI: 10.4168/aa.2019.11.2.188.
21. Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy*. 2019; 74 (2): 261–272. DOI: 10.1111/all.13542.
22. 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).
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Reports. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/reports/>
24. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S. et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 809–823. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.023.
25. Milger K., Suhling H., Skowasch D. et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German asthma net severe asthma registry cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2701–2712.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.047.
26. Sasano H., Harada N., Harada S. et al. Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics. *Allergol. Int.* 2024; 73 (1): 94–106. DOI: 10.1016/j.alit.2023.06.001.
27. Busse W.W., Chupp G., Corbridge T. et al. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 894–903. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.044.
28. Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Sebekina O.V., Belevskiy A.S. [Asthma clinical remission]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2023; (1): 3–10. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12854 (in Russian).
29. Sposato B., Bianchi F., Ricci A., Scasale M. Clinical asthma remission obtained with biologics in real life: patients' prevalence and characteristics. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 1020. DOI: 10.3390/jpm13061020.
30. Hansen S., Bastrup Søndergaard M., von Bülow A. et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest*. 2024; 165 (2): 253–266. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.046.
31. 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.

Received: November 03, 2024

Accepted for publication: June 27, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Шпагина Любовь Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (SPIN-код: 5773-6649; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Lyubov A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: lashpagina@gmail.com (SPIN-code: 5773-6649; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

Котова Ольга Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (SPIN-код: 2488-0659; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Olga S. Kotova, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: ok526@yandex.ru (SPIN-code: 2488-0659; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

Шпагин Илья Семенович — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 2892-6184; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Ilya S. Shpagin, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 2892-6184; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

Кузнецова Галина Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Galina V. Kuznetsova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

Кармановская Светлана Александровна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 2911-7284; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Svetlana A. Karmanovskaya, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 2911-7284; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

Кондюрина Елена Геннадьевна — д. м. н., профессор, проректор по послеполдипломному образованию, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 222-08-33; e-mail: econdur@yandex.ru (SPIN-код: 8665-9138; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>)

Elena G. Kondyurina, Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Postgraduate Education, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 222-08-33; e-mail: econdur@yandex.ru (SPIN-code: 8665-9138; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>)

Зеленская Вера Викторовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: v.zelenskaya@mail.ru (SPIN-код: 9151-5099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9412>)

Vera V. Zelenskaya, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry

of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: v.zelenskaya@mail.ru (SPIN-code: 9151-5099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9412>)

Камнева Наталья Вадимовна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 8868-3043; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>)

Natalya V. Kamneva, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 8868-3043; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>)

Сергеев Валерий Алексеевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6984-4294>)

Valerij A. Sergeev, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6984-4294>)

Макаров Константин Юрьевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 1373-9932; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>)

Konstantin Yu. Makarov, Doctor of Medicine, Professor of the department of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 1373-9932; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>)

Участие авторов

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение итогового варианта рукописи

Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Макаров К.Ю. — сбор и обработка материала

Котова О.С., Шпагин И.С. — написание текста

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

Authors Contribution

Shpagina L.A. — concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the manuscript

Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kamneva N.V., Sergeev V.A., Makarov K.Yu. — data collection, analysis and interpretation

Kotova O.S., Shpagin I.S. — writing the text

All authors made a significant contribution to the study 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.

Анализ причин госпитализаций и их влияние на течение фибротических интерстициальных заболеваний легких

К.С.Атаман¹ ✉, С.Ю.Чикина¹, Г.В.Неклюдова^{1, 2}, З.М.Мержоева¹, С.Н.Авдеев^{1, 2}

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой многочисленную и гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся развитием воспаления, а затем фиброза в легочной паренхиме, нередко прогрессирующего течения, однако роль госпитализаций в течении ИЗЛ изучена недостаточно. **Целью** исследования являлся анализ причин госпитализаций, связанных с основным заболеванием, и их взаимосвязи с клинико-функциональными особенностями течения заболевания у пациентов с фибротическими ИЗЛ (ФИЗЛ). **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное сравнительное исследование, по результатам которого проанализированы данные пациентов с различными ФИЗЛ. Пациенты ($n = 95$) были распределены на 2 группы в зависимости от числа госпитализаций по респираторным причинам в предшествующие 12 мес.: лица, госпитализированные хотя бы однократно, и пациенты, не имевшие госпитализаций за указанный период. Помимо причин госпитализации, анализировались демографические данные, степень тяжести ИЗЛ по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology* — GAP), показатели легочной функции и эхокардиографии, толерантность к физической нагрузке (ТФН) при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), лекарственная терапия. **Результаты.** В исследование были включены пациенты с ФИЗЛ ($n = 95$), у 37 из них отмечено от 1 до 4 госпитализаций по респираторным причинам, у 58 госпитализаций за предшествующие 12 мес. не было. Наиболее частыми причинами госпитализаций являлись прогрессирование или обострением ФИЗЛ, реже — внебольничная пневмония и неуточненные острые респираторные инфекции, тромбоэмболия легочной артерии. Для верификации диагноза были планово госпитализированы 29 пациентов. Пациенты с предшествующими госпитализациями имели более тяжелое течение ИЗЛ по шкале GAP с более низкими показателями легочной функции, оксигенации и ТФН, чаще нуждались в лекарственной и кислородотерапии. **Заключение.** Наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с ФИЗЛ являются прогрессирование либо обострение этих заболеваний и плановые госпитализации для уточнения диагноза. Пациенты с госпитализациями за предшествующие 12 мес. имеют более тяжелое течение ФИЗЛ, более низкие показатели легочной функции и ТФН, чаще нуждаются в медикаментозной и кислородотерапии по сравнению с пациентами, не имевшими госпитализаций за такой же период. Требуется дальнейшие исследования для изучения прогностической роли госпитализаций у пациентов с ФИЗЛ. **Ключевые слова:** фиброзирующие интерстициальные заболевания легких, госпитализации, легочная функция, толерантность к физической нагрузке, кислородотерапия, антифибротическая терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Атаман К.С. и соавт., 2025

Для цитирования: Атаман К.С., Чикина С.Ю., Неклюдова Г.В., Мержоева З.М., Авдеев С.Н. Анализ причин госпитализаций и их влияние на течение фибротических интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 646–655. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-646-655

Causes of hospitalization and their impact on the course of fibrosing interstitial lung diseases

Kirill S. Ataman¹ ✉, Svetlana Yu. Chikina¹, Galina V. Nekludova^{1, 2}, Zamira M. Merzhoeva¹, Sergey N. Avdeev^{1, 2}

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

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is a diverse and heterogenous group of chronic lung diseases affecting lung parenchyma and characterized by inflammation followed by pulmonary fibrosis that can progress and lead to hospitalization. The impact of hospitalizations on the clinical course of ILD is not fully understood. **The aim** was to analyze the causes of hospitalization related to the underlying disease and their relationship with the clinical and functional features of the disease course in patients with fibrosing ILD (f-ILD). **Methods.** This study was an open comparative non-

interventional study. We analyzed findings from two groups of patients with f-ILD, who had or did not have hospitalizations due to respiratory reasons during the previous 12 months. Additionally, we analyzed demographic and clinical data, severity of ILD according to *Gender, Age, Physiology (GAP)* scale, lung function and echocardiographic parameters, physical tolerance in 6-minute walk test (6MWT), and pharmacological therapy. **Results.** Ninety-five patients with f-ILD were involved in the study. Of them, 37 patients had one to four previous hospitalizations due to respiratory reasons during the previous 12 months, and 58 patients did not have any hospitalizations during this period. Most frequent reasons for hospitalization were progressing or exacerbation of f-ILD, less frequent reasons were community-acquired pneumonia and other respiratory infections, and pulmonary embolism. One third of the patients ($n = 29$) were hospitalized for elective procedures to verify the diagnosis. Patients with previous hospitalizations had more severe course of f-ILD according to GAP scale, lower parameters of lung function, oxygenation, and physical tolerance and more often were treated with pharmacological agents and supplemental oxygen. **Conclusion.** Most common reasons for hospitalization of f-ILD patients were progressing or exacerbation of f-ILD and the need in elective procedures to verify the diagnosis. Patients hospitalized for respiratory reasons during the previous 12 months had more severe clinical course of the disease with lower lung function and physical tolerance and more often required pharmacological therapy and supplemental oxygen as compared to the patients who had no hospitalizations in this time interval. Further studies are needed to investigate the prognostic value of hospitalizations in f-ILD.

Key words: fibrosing interstitial lung disease, hospitalization, lung function, physical tolerance, oxygenation, antifibrotic therapy.

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

Funding. There was no sponsorship or financial support for this work.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

© Ataman K.S. et al., 2025

For citation: Ataman K.S., Chikina S.Yu., Nekludova G.V., Merzhoeva Z.M., Avdeev S.N. Causes of hospitalization and their impact on the course of fibrosing interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 646–655 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-646-655

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся распространенным и, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол и респираторных бронхиол), где развивается сначала воспаление, а затем, в некоторых случаях, — фиброз [1]. При развитии легочного фиброза существенно ухудшается прогноз пациентов. Фиброзирующие ИЗЛ (ФИЗЛ) характеризуются более низкими показателями легочной функции и толерантности к физической нагрузке (ТФН), более частым развитием таких осложнений, как легочная гипертензия, более низким качеством жизни в целом [2, 3], а также неблагоприятным прогнозом [4].

Частота госпитализаций пациентов с ИЗЛ широко различается в разных странах. Так, *A.W.Brown et al.* (США) отмечено, что у 25,3 % пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) были эпизоды госпитализаций [5], в то время как по данным регистра INSIGHTS-IPF (Германия), доля пациентов с ИЛФ, направленных в стационар в связи с ИЛФ за 12 мес., составила 42,9 % [6]. *J.Wälscher* (Германия) выявлено, что этот показатель составил 56,6 % за 27 мес. [7]. Таким образом, доля пациентов с ИЗЛ, нуждающихся в стационарном лечении, достаточно высока.

Известно, что у пациентов с другими хроническими заболеваниями легких, например, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [8, 9] и немукосцидозными бронхоэктазами [10, 11], при частых госпитализациях, связанных с обострениями, также ухудшается прогноз заболевания. У больных ХОБЛ при госпитализации повышается риск инфицирования внутрибольничными штаммами, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa* [12], ухудшаются общездоровье состояние и ТФН [13] и повышается риск летальности не только по респираторным причинам, но и в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями [14].

Данные о влиянии частоты госпитализаций на течение ИЗЛ в целом весьма скудные. Известно, что обострения, характерные для ИЗЛ, в первую очередь,

для ИЛФ и ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом, приводят к госпитализациям, при этом ухудшается прогноз [7, 15, 16].

Госпитализации пациентов с ИЛФ как по респираторным, так и по другим причинам, связаны с внутригоспитальной летальностью [5]. У пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с системной склеродермией [17] и фибротическими ИЗЛ (ФИЗЛ) [18], риск госпитализаций нарастает при снижении легочной функции. По данным немецкого регистра EXCITING-ILD, госпитализации в целом и госпитализации по респираторным причинам при ИЗЛ связаны с более коротким периодом выживаемости и повышенным риском летального исхода, однако в анализ были включены не только пациенты, госпитализированные из-за ухудшения состояния, но и лица, госпитализированные планово с диагностической целью [16]. Таким образом, влияние госпитализаций на течение и прогноз ИЗЛ до настоящего времени изучены в ограниченных аспектах и для отдельных групп ИЗЛ.

Целью исследования явился анализ причин госпитализаций, связанных с основным заболеванием, и их взаимосвязи с клинико-функциональными особенностями течения заболевания у пациентов с ФИЗЛ.

Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное сравнительное исследование, по результатам которого проанализированы данные пациентов с различными ФИЗЛ. В исследование были включены пациенты с ФИЗЛ, госпитализированные в пульмонологический стационар Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в период с января 2022 г. по февраль 2024 г.

Проанализированы причины госпитализации пациентов, а также демографические показатели (пол, возраст, индекс массы тела), анамнез курения, получаемая лекарственная терапия.

У всех пациентов в первые 2 дня госпитализации выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, измерялась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом одиночного вдоха в соответствии с международными рекомендациями *Global Lung Function Initiative (GLI)* [19–21]; эхокардиография с расчетом систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и показателя амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), компьютерная томография легких. ТФН оценивалась при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского респираторного (*European Respiratory Society* – ERS) / Американского торакального (*American Thoracic Society* – ATS) обществ [22]. При проведении 6-МШТ оценивались сатурация крови кислородом (SaO_2) и одышка по шкале Борга исходно в покое и сразу по окончании физической нагрузки (ФН). Рассчитывалась динамика одышки и SaO_2 на фоне ФН: из показателя в конце 6-МШТ вычиталось исходное значение. Одышка при повседневной физической активности оценивалась по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC). Тяжесть ИЗЛ определялась по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology* – GAP) [23].

В зависимости от числа госпитализаций по респираторным причинам за предшествующие 12 мес. пациенты были распределены на 2 группы:

- лица, госпитализированные в стационар хотя бы однократно;
- пациенты, не госпитализированные в стационар за указанный период.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программы *IBM SPSS Statistics 27*. Для непрерывных показателей вычислялось среднее значение и 95%-ный доверительный интервал, для дискретных – медиана (*Me*) и интерквартильный разброс (*IQR*). Взаимосвязь показателей оценивалась при выполнении корреляционного анализа по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период с января 2022 г. по февраль 2024 г. в пульмонологический стационар Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) были госпитализированы 167 пациентов с ИЗЛ, из них 95 включены в данный анализ. Из исследования были исключены пациенты с редкими ИЗЛ (лан-

герансоклоточный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, легочный альвеолярный протеиноз), которые крайне редко сопровождаются развитием легочного фиброза, а также больные с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма, сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания), которые могут стать самостоятельной причиной госпитализации и оказать влияние на прогноз пациента.

По причинам, связанным с ИЗЛ, за предшествующие 12 мес. 37 из 95 пациентов были госпитализированы в стационар от 1 до 4 раз; 58 больных не госпитализировались. *Me* числа госпитализаций у пациентов 1-й группы составила 1 (1–2).

Основная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Соотношение числа пациентов с разными вариантами фИЗЛ представлено на рис. 1. У большинства пациентов ($n = 30$) установлен диагноз ИЛФ, хронический гиперчувствительный пневмонит ($n = 20$), постковидный ИЗЛ ($n = 19$). Реже встречались пациенты с неспецифической интерстициальной пневмонией ($n = 5$), саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов ($n = 9$), ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани ($n = 5$), неклассифицируемыми интерстициальными пневмониями ($n = 5$) и криптогенной организуемой пневмонией ($n = 2$).

Причины госпитализации пациентов представлены на рис. 2.

Чаще всего госпитализировались пациенты с прогрессированием ($n = 30$) или обострением фИЗЛ ($n = 20$); реже – с внебольничной пневмонией ($n = 6$), неуточненной острой респираторной инфекцией ($n = 3$) и тромбоэмболией легочной артерии ($n = 1$). Для верификации диагноза были планово госпитализированы 29 пациентов.

Общая характеристика групп. Пациенты, госпитализированные и не госпитализированные за предшествующие 12 мес., достоверно не различались по основным демографическим показателям и анамнезу курения.

Одышка и толерантность к физической нагрузке. Пациенты, госпитализированные и не госпитализированные за предшествующие 12 мес., испытывали более выраженную одышку при повседневной ФН, оцененную по mMRC (3 (3–4) балла vs 2 (2–3) балла; $p = 0,002$) (см. табл. 1). Расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, а также динамика SaO_2 и одышки на фоне ФН достоверно не различались между группами, но показатель SaO_2 в конце теста имел тенденцию к более выраженному снижению у пациентов с предшествующими госпитализациями (табл. 2), хотя среднее пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ в группе без предшествующих госпитализаций было на 37 м больше, чем в группе пациентов, имевших предшествующие госпитализации. В то же время в связи с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью 6-МШТ не был выполнен у большего числа пациентов в группе с предшествующими госпитализациями по сравне-

Таблица 1
Основные характеристики пациентов
Table 1
The main characteristics of patients

Показатель	Госпитализация за предшествующий год		p-value
	не госпитализированные (n = 37)	госпитализированные (n = 58)	
Возраст, годы	68 (61–1)	64,5 (55–74)	0,581
Рост, см	168 (162–176)	170 (163–176)	0,438
Масса тела, кг	80 (75–94)	79 (66–87)	0,333
ИМТ, кг / м ²	29 (25,5–1,4)	27,6 (23,8–30,1)	0,192
Экс-курильщики, n (%)	10 (27,0)	20 (36,2)	0,451
Никогда не курили, n (%)	23 (62,2)	34 (58,6)	0,732
Продолжают курить, n (%)	4 (10,8)	4 (6,9)	0,513
Стаж курения, пачко-лет	17,5 (10,5–40,75)	30 (25–45)	0,241
Тяжесть по шкале GAP, баллы	3 (2,5–4)	4 (3–5)	0,311
Прогрессирующий легочный фиброз, n (%)	18 (51,4)	30 (56,6)	0,574
Одышка по шкале mMRC, баллы	2 (2–3)	3 (3–4)	0,002
Показатели спирометрии			
ОФВ ₁ , % доп.	83 (72–88)	73 (50,8–86,3)	0,008
ФЖЕЛ, % доп.	76 (66–86)	73 (51–84)	0,037
ЖЕЛ, % доп.	74 (67,8–93)	66 (49,5–78,3)	0,009
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	82,3 (76–90)	1,24 (73,3–88,8)	0,419
Эхокардиографические показатели			
СДЛА, мм рт. ст.	40 (35,8–45,8)	48,5 (38–65)	0,016
TAPSE / СДЛА	0,55 (0,44–0,69)	0,50 (0,40–0,66)	0,342
S _{пл} , см ²	17 (15–18)	17 (15–19)	0,677
Показатели газообмена			
SaO ₂ , %	93 (91–94)	90 (87–94)	0,049
pH	7,41 (7,38–7,44)	7,42 (7,38–7,45)	0,148
pO ₂ , мм рт. ст.	63 (56–70)	64 (51–70)	0,765
pCO ₂ , мм рт. ст.	40 (37–43)	40 (36–44)	0,533
HCO ₃ , ммоль / л	26 (24–28)	26 (24–29)	0,712

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; GAP (Gender, Age, Physiology) – шкала для оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; mMRC (modified Medical Research Council dyspnea scale) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; S_{пл} – площадь правого предсердия; SaO₂ – сатурация крови кислородом; pO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; pCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; HCO₃ – бикарбонаты артериальной крови.

нию с группой без предшествующих госпитализаций (5 (8,6 %) vs 2 (5,4 %) соответственно).

Легочная функция и газообмен. Спирометрия выполнялась у всех пациентов, включенных в исследование. Бодиплетизмография не проводилась у 12 (32,4 %) пациентов группы без предшествующих госпитализаций и 22 (37,4 %) больных группы с предшествующими госпитализациями, т. к. из-за дыхательной недостаточности эти пациенты не могли выполнить соответствующие дыхательные маневры.

У пациентов без предшествующих госпитализаций отмечались более сохраненные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (см. табл. 1). Об-

щая емкость легких и DL_{CO} достоверно не различались между группами, но DL_{CO} была достоверно выше у пациентов без предшествующих госпитализаций (табл. 3).

SaO₂ в покое при дыхании комнатным воздухом была достоверно выше у пациентов, не госпитализированных за предшествующие 12 мес. в стационар (93 (91–94) % vs 90 (87–94) %; $p = 0,049$). В остальном показатели газообмена не имели достоверных различий между группами (см. табл. 1).

Эхокардиография. У пациентов, госпитализированных за предшествующие 12 мес. в стационар, отмечалось умеренное повышение СДЛА (45 (35–53) мм рт. ст.) vs 38 (35–46) мм рт. ст. в группе без предшествующих госпитализаций ($p = 0,12$). Основные пока-

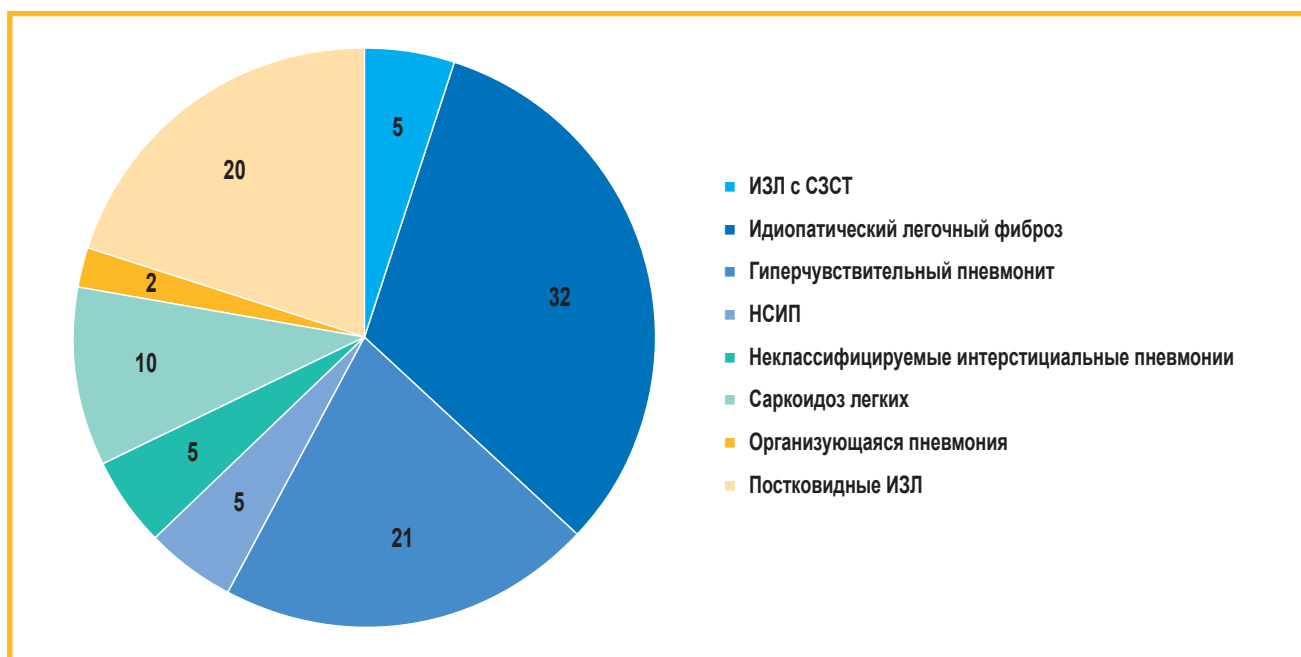


Рис. 1. Распределение вариантов фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, %

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония.

Figure 1. Distribution of fibrosing interstitial lung disease variants (%)



Рис. 2. Причины госпитализации, %

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Figure 2. Reasons for hospitalization (%)

затели гемодинамики (TAPSE, TAPSE / СДЛА и площадь правого предсердия) были сходными в обеих группах (см. табл. 1).

Терапия. Пациенты, госпитализированные за предшествующие 12 мес., чаще получали противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами (сГКС) – 36 (62,1 %) vs 15 (40,5 %) ($p = 0,041$) и микофенолата мофетилом (МФМ) – 13 (22,5 %) vs 2 (5,4 %) ($p = 0,027$), а также антифибротическую терапию (АФТ) – 21 (36,2 %) vs 6 (16,2 %) ($p = 0,035$) (рис. 3).

Госпитализированные за предшествующие 12 мес. пациенты чаще нуждались в длительной кислородотерапии по сравнению с пациентами без госпитализаций за прошедший год (35 (60,3 %) vs 14 (37,8 %) соответственно; $p = 0,032$).

Таблица 2
Результаты 6-минутного шагового теста
Table 2
Results of the 6-minute walk test

Показатель	Госпитализация за предшествующий год		p
	не госпитализированные (n = 37)	госпитализированные (n = 58)	
Расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, м	315 (220–360)	278 (128–342)	0,174
Одышка по шкале Борга в покое, баллы	1 (1–4)	2 (0,5–3)	0,871
Одышка по шкале Борга в конце 6-МШТ, баллы	6 (5–8)	7 (5–8)	0,723
Динамика одышки в 6-МШТ, баллы	4 (5–3)	5 (6–3)	0,291
SrO ₂ исходно, %	93 (92–95)	92 (90–95)	0,154
SrO ₂ в конце 6-МШТ, %	87 (83–90)	85 (80–88)	0,098
Динамика SrO ₂ при выполнении 6-МШТ, %	–6 ((–4) – (–9))	–6 ((–4) – (–10))	0,531

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SrO₂ – сатурация крови кислородом, измеренная при помощи пульсоксиметра.

Таблица 3
Показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких
Table 3
Indices of body plethysmography and diffusion capacity of the lungs

Показатель, % дож.	Госпитализация за предшествующий год		p-value
	не госпитализированные (n = 25)	госпитализированные (n = 36)	
ОЕЛ	63 (56–70)	62,5 (51–70,9)	0,621
ООЛ	49,5 (35–56,8)	50 (36–62,5)	0,761
DL _{CO}	51 (43–57)	39 (28–47)	0,001

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

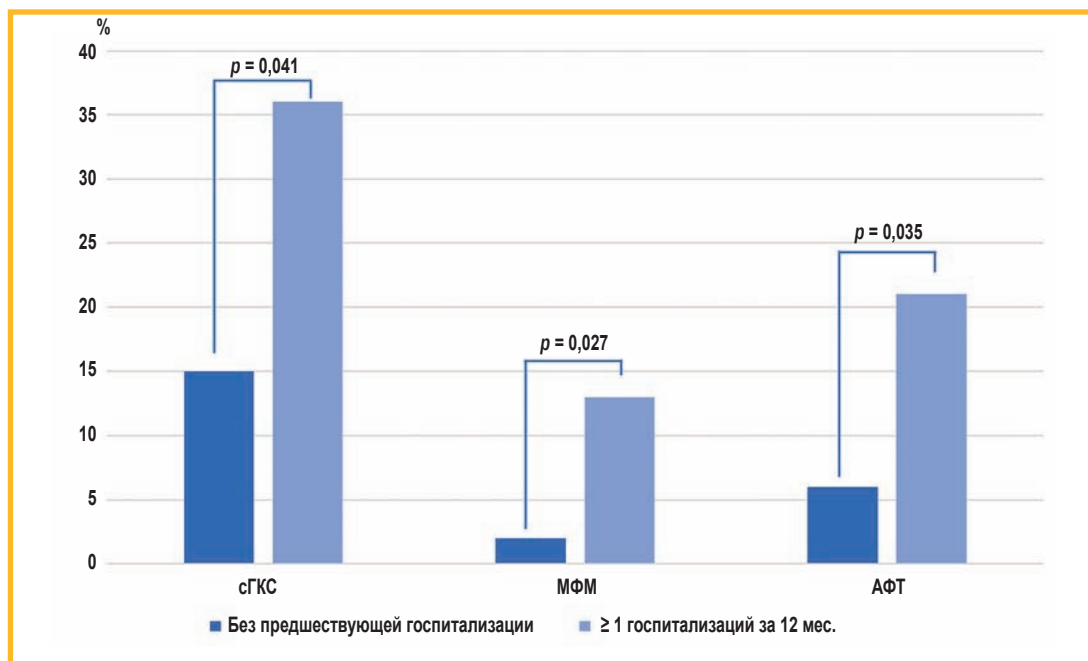


Рис. 3. Структура медикаментозной терапии в группах пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, госпитализированных и не госпитализированных в предшествующие 12 мес.

Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды; МФМ – микофенолата мофетил; АФТ – антифибротическая терапия.

Figure 3. Structure of drug therapy in groups of patients with interstitial lung diseases, who were hospitalized or not hospitalized in the previous 12 months

Обсуждение

По данным поперечного сравнительного исследования показано, что наиболее частыми причинами госпитализаций у пациентов с различными ФИЗЛ,

помимо необходимости в плановой верификации диагноза, являются прогрессирование и обострение заболевания. Пациенты, госпитализированные хотя бы 1 раз за предшествующий год, характеризовались более выраженной одышкой при повседневных ФН

и более плохой переносимостью повседневных ФН, у них отмечены более низкие показатели легочной функции, они чаще нуждались в противовоспалительной терапии по поводу своего заболевания и кислородотерапии.

В представленном исследовании проанализированы данные всех пациентов с фИЗЛ, госпитализированных в стационар в указанный период, однако 31 % больных этой когорты были госпитализированы планово для гистологической верификации диагноза и другого дополнительного обследования, необходимого для уточнения клинического варианта ИЗЛ. В немецком регистре EXCITING-ILD при анализе причин госпитализаций доля таких же плановых госпитализаций также составила 33,5 % [16]. *J. Wälscher et al.* приведен анализ причин госпитализаций, однако не было разделения на плановые госпитализации и госпитализации по клиническим показаниям [7]. В других исследованиях госпитализаций пациентов с ИЗЛ подробный анализ причин госпитализаций отсутствует [5, 18, 24].

Следующими по частоте причинами госпитализации в представленном исследовании явились прогрессирование (38 %) и обострения (21 %) фИЗЛ.

Доли пациентов с ИЗЛ по нозологиям были распределены следующим образом:

- 28 (87,5 %) — ИЛФ с прогрессирующим легочным фиброзом;
- 14 (77,7 %) — гиперчувствительный пневмонит;
- 3 (75 %) — неспецифическая интерстициальная пневмония;
- 2 (25 %) — прогрессирующий фИЗЛ при саркоидозе;
- 1 (20 %) — неклассифицируемые ИЗЛ;
- 2 (11,1 %) — в рамках постковидного ИЗЛ.

В публикации *K. Buschulte et al.* частота обострений ИЗЛ как причины госпитализации составляет 22,8 % [16], что близко к полученным данным; прогрессирование ИЗЛ не выделено в отдельную причину, однако в других аналогичных исследованиях преобладают госпитализации, связанные с ИЗЛ [5, 7, 18]. Можно предположить, что в это понятие включены обострения и прогрессирование заболевания.

Пневмония как причина госпитализации в исследовании *K. Buschulte et al.* встречалась чаще (18,9 %) [16], чем в представленном исследовании (6,3 %), однако *K. Buschulte et al.* проанализирована пневмония вместе с другими респираторными инфекциями, тогда как по результатам данной работы эти события оценивались отдельно.

В представленной работе пациенты, госпитализированные в предшествующем году, достоверно не различались по тяжести ИЗЛ, оцененной по шкале GAP, хотя в других работах прослеживается связь тяжести ИЗЛ с риском госпитализаций. Так, у пациентов с ИЗЛ и стадией II и III по шкале GAP период до очередной госпитализации был короче, чем у пациентов с ИЗЛ I стадии [16]. В то же время *A. W. Brown et al.* не получено различий по среднему значению индекса GAP между пациентами с ИЛФ в зависимости от частоты и причин госпитализаций (респираторные или нереспираторные) [5, 18]. Вероятно, это связано

с тем, что ИЛФ, как правило, протекает более тяжело, чем другие фИЗЛ. В представленном исследовании пациенты с ИЛФ составили 1/3 всей выборки.

У пациентов с ИЗЛ и госпитализациями за предшествующие 12 мес. отмечены более низкие показатели легочной функции, в частности, ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ и DL_{CO}, хотя не различались по общей емкости и остаточному объему легких. По данным *A. W. Brown et al.*, у пациентов с ИЛФ, госпитализированных по респираторным причинам, ФЖЕЛ и DL_{CO} были ниже, чем при госпитализациях по нереспираторным причинам ($56,4 \pm 18,1$ % додж. vs $63,6 \pm 18,3$ % додж. — для ФЖЕЛ и $36,6 \pm 19,1$ % додж. vs $43,8 \pm 14,2$ % додж. — для DL_{CO} соответственно), хотя эти различия также не достигли статистической достоверности [5, 18]. *K. Buschulte et al.* показано, что легочная функция при ИЗЛ стала важным прогностическим фактором риска как госпитализаций в целом (отношение рисков (ОР) — 0,98; $p < 0,001$ — для ФЖЕЛ; ОР — 0,97; $p < 0,001$ — для DL_{CO}), так и госпитализаций по респираторным причинам (ОР — 0,98 и 0,96 соответственно; $p < 0,001$ — для обоих показателей) [16].

Пациенты с ИЗЛ, не госпитализированные в предшествующие 12 мес., характеризовались более высокой ТФН по результатам 6-МШТ. В целом расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, коррелирует с выраженностью одышки и надежно характеризует переносимость повседневной ФН [25].

Статистически достоверных различий между группами пациентов в дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, не получено, однако показатель SaO₂ к концу теста в группе без предшествующих госпитализаций был несколько выше, чем у госпитализированных за последние 12 мес. пациентов, хотя статистическая достоверность различий по этому показателю была невысокой ($p = 0,098$). Разница между дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ, в группах составила 37 м, что является клинически значимой величиной [26]. Это логично согласуется с достоверно более тяжелой одышкой при повседневной физической активности по шкале mMRC и более частой потребностью в кислородотерапии среди пациентов, госпитализированных за последние 12 мес.

Пациенты, как минимум 1 раз госпитализированные в стационар за предшествующие 12 мес., чаще получали противовоспалительную терапию и АФТ и чаще нуждались в длительной кислородотерапии. Терапия сГКС и иммуносупрессантами в исследовании *J. Wälscher et al.* также была связана с более частыми госпитализациями [7]. Напротив, АФТ сопровождалась меньшим числом госпитализаций [7], в отличие от результатов, полученных в представленном исследовании. Однако *J. Wälscher et al.* отмечено, что пациенты получали АФТ только в 1 % случаев (в представленном исследовании антифибротические препараты получали 16,2 % пациентов без предшествующих госпитализаций и 36,2 % пациентов, госпитализированных в стационар за последние 12 мес.) [7]. Возможно, это было связано с тем, что в период, когда выполнялось это исследование (2009–2014), единственным доступным антифибротическим препаратом

был пирфенидон, и только после 2014 г. в клиническую практику вошел второй препарат — нинтеданиб, а в последующие годы АФТ при ИЛФ и ФИЗЛ получила более широкое распространение.

Преимуществом представленного исследования является анализ частоты госпитализаций при ФИЗЛ за предшествующие 12 мес. Этот период позволяет более надежно оценивать динамику течения заболевания и частоту обострений. Выявленные различия между пациентами, госпитализированными и не госпитализированными за предшествующие 12 мес., позволяют уже при первом общении врача с пациентом определить более тяжелых больных, нуждающихся в более пристальном внимании врача и, возможно, дополнительных лечебных мероприятиях, например, во включении в лист ожидания трансплантации легких. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения прогностической роли разной частоты госпитализаций в этих группах пациентов.

Заключение

Наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с ФИЗЛ являются прогрессирование либо обострение этих заболеваний и плановые госпитализации для уточнения диагноза. У пациентов с госпитализациями за предшествующие 12 мес. наблюдались более тяжелое течение ФИЗЛ, более низкие показатели легочной функции и ТФН, они чаще нуждались в медикаментозной и кислородотерапии по сравнению с лицами без госпитализаций за такой же период. Для изучения прогностической роли госпитализаций у пациентов с ФИЗЛ требуются дальнейшие исследования.

Литература

- Geiser T., Guler S. Diagnostische abklärung bei verdacht auf interstitielle pneumopathie. *Ther. Umsch.* 2016; 73 (1): 7–10. DOI: 10.1024/0040-5930/a000748.
- Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 467. DOI: 10.3390/life13020467.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
- 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.
- Brown A.W., Fischer C.P., Shlobin O.A. et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*. 2015; 147 (1): 173–179. DOI: 10.1378/chest.13-2424.
- Behr J., Kreuter M., Hoeper M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Wälscher J., Witt S., Schwarzkopf L., Kreuter M. Hospitalisation patterns of patients with interstitial lung disease in the light of comorbidities and medical treatment – a German claims data analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-020-01335-x.
- Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.
- Montagnani A., Mathieu G., Pomero F. et al. Hospitalization and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an Italian population-based study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (12): 6899–6907. DOI: 10.26355/eur-rev_202006_21681.
- Martinez-Garcia M.Á., Athanazio R., Grambliska G. et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2019; 55 (2): 81–87. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.07.002.
- Alcaraz-Serrano V., Gimeno-Santos E., Scioscia G. et al. Association between physical activity and risk of hospitalisation in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 1902138. DOI: 10.1183/13993003.02138-2019.
- Renom F., Yáñez A., Garau M. et al. Prognosis of COPD patients requiring frequent hospitalization: role of airway infection. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 840–848. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.010.
- Torres-Sánchez I., Cabrera-Martos I., Díaz-Pelgrina A. et al. Physical and functional impairment during and after hospitalization in subjects with severe COPD exacerbation. *Respir. Care*. 2017; 62 (2): 209–214. DOI: 10.4187/respcare.04597.
- Wang M., Lin E.P., Huang L.C. et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest*. 2020; 158 (3): 973–985. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.046.
- Suzuki A., Kondoh Y., Brown K.K. et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020; 25 (5): 525–534. DOI: 10.1111/resp.13682.
- Buschulte K., Kabitz H.J., Hagmeyer L. et al. Hospitalisation patterns in interstitial lung diseases: data from the EXCITING-ILD registry. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 5. DOI: 10.1186/s12931-023-02588-y.
- Kreuter M., Del Galdo F., Miede C. et al. Impact of lung function decline on time to hospitalisation events in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): a joint model analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24 (1): 19. DOI: 10.1186/s13075-021-02710-9.
- Singer D., Chastek B., Sargent A. et al. Impact of chronic fibrosing interstitial lung disease on healthcare use: association between FVC decline and inpatient hospitalization. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 337. DOI: 10.1186/s12890-023-02637-8.
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
- 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.
- von der Beck D., Grimminger F., Seeger W. et al. Interstitial lung disease: seasonality of hospitalizations and in-hospital mortality 2005–2015. *Respiration*. 2022; 101 (3): 253–261. DOI: 10.1159/000519214.
- Чикина С.Ю., Атаман К.С., Трущенко Н.В., Авдеев С.Н. Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 208–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215.
- Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.

Поступила: 30.05.25
Принята к печати: 03.07.25

References

- Geiser T., Guler S. Diagnostische abklärung bei verdacht auf interstitielle pneumopathie. *Ther. Umsch.* 2016; 73 (1): 7–10. DOI: 10.1024/0040-5930/a000748.
- Trushenko N.V., Suvorova O.A., Pershina E.S. et al. Predictors of progression and mortality in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: retrospective analysis of registry of fibrosing interstitial lung diseases. *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 467. DOI: 10.3390/life13020467.
- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
- 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.
- Brown A.W., Fischer C.P., Shlobin O.A. et al. Outcomes after hospitalization in idiopathic pulmonary fibrosis: a cohort study. *Chest*. 2015; 147 (1): 173–179. DOI: 10.1378/chest.13-2424.
- Behr J., Kreuter M., Hoeper M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Wälscher J., Witt S., Schwarzkopf L., Kreuter M. Hospitalisation patterns of patients with interstitial lung disease in the light of comorbidities and medical treatment – a German claims data analysis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 73. DOI: 10.1186/s12931-020-01335-x.
- Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2011-201518.
- Montagnani A., Mathieu G., Pomero F. et al. Hospitalization and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an Italian population-based study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (12): 6899–6907. DOI: 10.26355/eur-rev_202006_21681.
- Martinez-Garcia M.Á., Athanazio R., Gramblicka G. et al. Prognostic value of frequent exacerbations in bronchiectasis: the relationship with disease severity. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2019; 55 (2): 81–87. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.07.002.
- Alcaraz-Serrano V., Gimeno-Santos E., Scioscia G. et al. Association between physical activity and risk of hospitalisation in bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 1902138. DOI: 10.1183/13993003.02138-2019.
- Renom F., Yáñez A., Garau M. et al. Prognosis of COPD patients requiring frequent hospitalization: role of airway infection. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 840–848. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.010.
- Torres-Sánchez I., Cabrera-Martos I., Díaz-Pelegrina A. et al. Physical and functional impairment during and after hospitalization in subjects with severe COPD exacerbation. *Respir. Care*. 2017; 62 (2): 209–214. DOI: 10.4187/respcare.04597.
- Wang M., Lin E.P., Huang L.C. et al. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest*. 2020; 158 (3): 973–985. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.046.
- Suzuki A., Kondoh Y., Brown K.K. et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. 2020; 25 (5): 525–534. DOI: 10.1111/resp.13682.
- Buschulte K., Kabitz H.J., Hagmeyer L. et al. Hospitalisation patterns in interstitial lung diseases: data from the EXCITING-ILD registry. *Respir. Res.* 2024; 25 (1): 5. DOI: 10.1186/s12931-023-02588-y.
- Kreuter M., Del Galdo F., Miede C. et al. Impact of lung function decline on time to hospitalisation events in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): a joint model analysis. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24 (1): 19. DOI: 10.1186/s13075-021-02710-9.
- Singer D., Chastek B., Sargent A. et al. Impact of chronic fibrosing interstitial lung disease on healthcare use: association between FVC decline and inpatient hospitalization. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 337. DOI: 10.1186/s12890-023-02637-8.
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Bhakta N.R., McGowan A., Ramsey K.A. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society technical statement: standardisation of the measurement of lung volumes, 2023 update. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (4): 2201519. DOI: 10.1183/13993003.01519-2022.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
- 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.
- von der Beck D., Grimminger F., Seeger W. et al. Interstitial lung disease: seasonality of hospitalizations and in-hospital mortality 2005–2015. *Respiration*. 2022; 101 (3): 253–261. DOI: 10.1159/000519214.
- Chikina S.Yu., Ataman K.S., Trushenko N.V., Avdeev S.N. [A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 208–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215 (in Russian).
- Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.

Received: May 30, 2025

Accepted for publication: July 03, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Атаман Кирилл Сергеевич — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: kiatanam@yandex.ru (SPIN-код: 4465-9180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Kirill S. Ataman, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: kiatanam@yandex.ru (SPIN-code: 4465-9180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0249-4238>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: chikina_s_yu@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: chikina_s_yu@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN : 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-code: 8956-9125; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, заведующая пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head

of the Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: merzhoeva_z_m@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 6009-6619; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

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

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

Участие авторов

Атаман К.С. — сбор и обработка материала

Чикина С.Ю. — редактирование текста

Неклюдова Г.В. — статистическая обработка

Мержоева З.М. — написание текста

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

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

Ataman K.S. — collection and processing of the material

Chikina S.Yu. — editing the text

Nekludova G.V. — statistical processing

Merzhoeva Z.M. — writing the text

Avdeev S.N. — concept and design of the study

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.



COSMED
The Metabolic Company

Диагностическая система Quark PFT: современные возможности функциональной диагностики легких

Диагностическая система Quark PFT производства Cosmed (Италия) представляет собой модульную платформу для углубленной оценки функции внешнего дыхания. Система соответствует актуальным стандартам ATS/ERS и рекомендациям Российского респираторного общества.

Функциональный арсенал системы включает множество модулей. Исполнение в любой конфигурации на усмотрение врача.

- Базовый модуль спирометрии
- Бодиплетизмография Q-box
- Модуль «Диффузионная способность легких (DLCO)»
- Модуль измерения легочных объемов методом вымывания азота
- Модуль «Механика дыхания (MIP/MEP, PO.1)»
- Модуль «Сопротивление дыхательных путей (Roc/Rint)»
- Модуль «Спироэргометрия (CPET) / ЭКГ нагрузки»
- Модуль «Форсированные осцилляции (FOT)»
- Модуль SpO2



Бодиплетизмограф Q-box – устройство нового поколения для измерения статических объемов легких (TLC, RV, ITGV), а также сопротивления и проводимости дыхательных путей (RAW, GAW).

**«Золотой стандарт»
функционального тестирования легких**

- Большая кабина постоянного объема, открытие двери кабины на 180°, быстрые калибровка и стабилизация
- Тесты бодиплетизмографии можно быстро и легко выполнить одним манёвром, а последовательность тестов (TGV, sRAW, SVC, IC) можно задать в соответствии с предпочтениями пользователя
- Кронштейн с датчиком потока адаптируется по высоте для максимального удобства пациента
- Просмотр в реальном времени всех выполненных захватов TGV и sRaw, захват нескольких sRaw одним нажатием
- Непрерывный анализ CO и CH₄ (индикаторные газы) с помощью быстрых недисперсионных инфракрасных анализаторов (NDIR)
- Анализатор CO, разработанный специально для DLCO и, следовательно, независимый от выдыхаемого CO₂
- Пневматическая линия спроектирована для минимального сопротивления вдоху, что обеспечивает пациенту максимальный уровень комфорта
- Симуляционные тесты (без подачи газа) для подготовки испытуемых перед тестированием.
- Расширенная функция редактирования DLCO (автоматический и пользовательский выбор анализируемого объема и объема вымывания)
- Настройки времени задержки дыхания в соответствии с различными стандартами (Jones, Ogilvie, ESP)
- Расчет TLC (ОЕЛ-общая емкость легких) с возможностью применения коррекций для испытуемых с обструкцией
- Проведение теста мембранной диффузии
- Оценка контроля качества системы и оператора

Официальный дистрибьютор медицинского оборудования

125212, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 35

formed@formed.ru | +7 (495) 989-23-38 | www.formed.ru



Влияние профессиональных факторов на прогрессирующее течение интерстициальных легочных заболеваний

О.С.Васильева¹ ✉, А.С.Белевский¹, Н.Ю.Кравченко², Л.Я.Французевич¹

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 Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, 30

Резюме

По результатам эпидемиологических исследований у лиц, работающих в контакте с пылью и промышленными аэрозолями, выявляются интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ). Предполагается, что экспозиция фиброгенной пыли и токсических аэрозолей на рабочем месте, помимо пневмокониозов, способствует развитию ИЗЛ других нозологических форм с прогрессирующим течением. **Целью** исследования явилась оценка влияния экспозиции производственных аэрозолей на характер течения и возможное развитие ИЗЛ. **Материалы и методы.** Проведено динамическое 3–5-летнее наблюдение за пациентами ($n = 32$) с диагнозами ИЗЛ, 20 из которых работали в контакте с пылью и токсическими аэрозолями в течение 8–30 лет. Группу сравнения составили больные ИЗЛ ($n = 12$) без вредных производственных факторов. Диагноз ИЗЛ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями (в отдельных случаях — с проведением гистологического исследования). Всем пациентам проводились клинико-функциональные, лабораторные и рентгенологические исследования. Сравнительный анализ проведен с использованием статистической обработки материала. Статистически значимой считалась разница показателей при $p \leq 0,05$. **Результаты.** Прогрессирующее течение ИЗЛ в первые 1,5–3 года с инвалидизацией пациентов отмечено у 14 (70 %) лиц, работающих с кремнийсодержащей, металлической и органической пылью. Отрицательная динамика клинико-функциональных показателей и данных компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена через 1 год наблюдения с постепенным ухудшением течения заболеваний к 3-м году обследования. В группе сравнения отсутствие значимой отрицательной динамики течения ИЗЛ сохранялось в течение 5 лет. **Заключение.** Установлены негативное влияние производственной пыли на течение ИЗЛ и ее потенциально значимая роль в развитии заболеваний.

Ключевые слова: пылевой фактор на рабочем месте, интерстициальные заболевания легких, нозологические формы, особенности течения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларацией по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005), в рамках научной тематики кафедры пульмонологии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Диагностика и лечение интерстициальных заболеваний легких». От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании в научных целях и использование их клинических и физиологических данных.

© Васильева О.С. и соавт., 2025

Для цитирования: Васильева О.С., Белевский А.С., Кравченко Н.Ю., Французевич Л.Я. Влияние профессиональных факторов на прогрессирующее течение интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 657–666. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-657-666

The impact of occupational factors on the progressive course of interstitial lung diseases

Olga S. Vasilyeva¹ ✉, Andrey S. Belevskiy¹, Natalia Yu. Kravchenko², Laine Ya. Frantsuzovich¹

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 Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department: ul. Bolshaya Tatarskaya 30, Moscow, 115184, Russia

Abstract

Epidemiological studies show the detection rates of interstitial lung diseases (ILD) among individuals working in contact with dust and industrial aerosols. The authors suggest that exposure to fibrogenic dust and toxic aerosols in the workplace contributes to the development of other progressive ILD in addition to pneumoconiosis. **The aim** of this study was to evaluate the impact of occupational aerosol exposure on the risk of development and course of ILDs. **Methods.** 32 patients with diagnosed ILDs were followed for 3 – 5 years. 20 people worked in contact with dust and toxic aerosols for 8 to 30 years. The comparison group consisted of 12 patients with ILD who had no harmful occupational factors. ILD diagnoses were established in accordance with clinical guidelines (in some cases with histology). All patients underwent clinical-functional, laboratory, and radiological examinations. Comparative analysis was conducted using statistical processing of the data. The difference in indicators was considered

statistically significant at $p \leq 0.05$. **Results.** Progressive course of ILD in the first 1.5 – 3 years, together with patient disability, was noted in 14 (70%) individuals working with silica-containing, metallic, and organic dust. Negative dynamics of clinical and functional indicators and chest CT data were revealed after a year of observation with gradual worsening of the disease course by the 3rd year of examination. In the comparison group, significant negative changes in the course of ILD were absent for 5 years. **Conclusion.** The results showed the negative impact of industrial dust on the course of ILD and its potentially significant role in the development of diseases.

Key words: dust factor in the workplace, interstitial lung diseases, nosological forms, disease course.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical approval. The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (1964, revised 2013), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005), within the framework of the scientific topic “Diagnostics and Treatment of Interstitial Lung Diseases” of the Department of Pulmonology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Voluntary informed consent was obtained from all patients to participate in the scientific study and the use of their clinical and physiological data.

© Vasilyeva O.S. et al., 2025

For citation: Vasilyeva O.S., Belevskiy A.S., Kravchenko N.Yu., Frantsuzovich L.Ya. The impact of occupational factors on the progressive course of interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 657–666 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-657-666

В процессе трудовой деятельности тысячи рабочих подвергаются воздействию пыли и токсических веществ. Экспозиция промышленных аэрозолей — пыли, газов, паров, дыма и биологически активных агентов, согласно данным международных эпидемиологических исследований [1–6], в 10–20 % случаев является причиной развития интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Давно известными и достаточно изученными профессиональными ИЗЛ является группа пневмокониозов. Пневмокониозы характеризуются хроническим диффузным асептическим воспалением с образованием легочного фиброза. Основу их классификации составляет этиологический признак. Экспозиция на рабочем месте неорганических веществ, в состав которых входит диоксид кремния (SiO_2) в свободном или связанном состоянии, приводит к развитию таких форм, как силикоз, антракоз, асбестоз и др. Отдельно выделены пневмокониозы от других видов неорганической пыли, не содержащих кремний, — алюминоз, сидероз, станноз, бериллиоз. По данным проведенного в последние годы европейскими исследователями метаанализа влияния вредных условий труда на развитие других форм ИЗЛ, не относящихся к профессиональным, показаны интересные результаты. Они заключаются в том, что экспозиция пыли, паров, газов и токсических веществ на рабочем месте в 26–30 % случаев способствует формированию идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), в 19 % — гиперчувствительного пневмонита (ГЧП), в 38 % — саркоидоза [7–12]. С помощью современных технологий генотипирования доказана роль генетических факторов в индивидуальной восприимчивости к воздействию пыли и токсических аэрозолей с развитием определенного фенотипа ИЗЛ. Иницирующим фактором образования фиброза в легких считаются повторяющиеся микротравмы респираторных органов пылевыми частицами, что приводит к их повреждению и последующему aberrantному пути восстановления и в итоге — к фиброзу [13, 14]. Патогенетическая связь воздействия профессиональных аэрозолей на органы дыхания с системными заболеваниями соединительной ткани с развитием ИЗЛ была описана ранее. В основе гипотезы — поглощение альвеолярными макрофагами твердых частиц (кремнезема, тяжелых

металлов и др.), приводящее к выработке провоспалительных цитокинов, активации адаптивной иммунной системы и выработке аутоантител [15–17].

Целью работы явилась оценка влияния экспозиции производственных аэрозолей на характер течения и возможное развитие ИЗЛ.

Материалы и методы

Проведено когортное рандомизированное проспективное исследование. В амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях в течение 3–5 лет осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами ($n = 32$) с разными диагнозами ИЗЛ, в т. ч. лицами ($n = 20$), в течение 8–30 лет работающими (или работавшими ранее) в контакте с пылью и токсическими аэрозолями. В зависимости от вида и свойств производственного фактора обследованные были распределены на 2 основные группы; группу сравнения составили ($n = 12$) пациенты с ИЗЛ без профессиональных вредных воздействий.

У 12 работников основной группы заболевания выявлены случайно, в процессе периодического медицинского осмотра (ПМО) при флюорографическом или рентгенологическом обследовании. Самостоятельно обратились к врачу по поводу нарастающей одышки и появления респираторных симптомов 8 пациентов.

Диагнозы ИЗЛ были установлены по результатам клиничко-функциональных и рентгенологических исследований в соответствии с критериями, представленными в отечественных и международных клинических рекомендациях [18–22]. Верификация диагнозов в необходимых случаях проводилась с помощью трансбронхиальной или трансторакальной биопсии с гистологией биоптатов. Окончательный диагноз обсуждался коллегиально с привлечением по необходимости специалистов разного профиля.

Периодичность наблюдения, объем исследований и назначение лечения осуществлялись персонализировано, на основании диагноза и степени выраженности патологического процесса.

Лечение пациентов проводилось по стандартным схемам терапии каждой нозологической формы со-

гласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества.

Критерии включения в исследование:

- лица мужского и женского пола с рентгенологическим диагнозом ИЗЛ, работающие в условиях воздействия неблагоприятных и / или вредных производственных факторов, способных оказывать на органы дыхания раздражающее, токсическое, повреждающее и фиброгенное действия (согласно данным санитарно-гигиенических характеристик условий труда пациентов и заключению профпатолога, участвующего в исследовании);
- лица мужского и женского пола с рентгенологическим диагнозом ИЗЛ, не работающие в контакте с пылью и аэрозолями;
- возраст 18–65 лет;
- отсутствие коморбидной патологии, отягощающей состояние органов дыхания;
- отсутствие онкологических заболеваний в анамнезе.

Критерии исключения:

- возраст старше 65 лет;
- сахарный диабет в анамнезе;
- травмы и оперативные вмешательства на легких;
- туберкулез легких;
- онкологические заболевания любой локализации;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- бронхиальная астма.

Всем пациентам ежегодно (или чаще по показаниям) проводились динамические обследования:

- физикальный осмотр, электрокардиография и общеклинические анализы крови (клинический и биохимический), мочи, мокроты, исследование уровня фибриногена, ферритина, С-реактивного белка;
- определение содержания антинуклеарных антител в крови (методом иммунофлюоресценции);
- определение содержания ревматоидного фактора в крови;
- определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену;
- определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (Anti-CCP) в крови;
- пульсоксиметрия;
- компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК);
- оценка состояния функции внешнего дыхания (ФВД) с определением легочных объемов, специфического бронхиального сопротивления по данным спирографии и бодиплетизмографии;
- диффузионный тест по монооксиду углерода (DL_{CO});
- 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) с оценкой преодоления максимального расстояния в метрах;
- определение степени выраженности одышки по 5-балльной шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC).

По показаниям отдельным больным назначались дополнительные обследования и консультации других профильных специалистов.

Критериями отрицательной динамики течения заболеваний за период наблюдения являлись:

- ухудшение клинической картины заболевания – усиление частоты и выраженности респираторных симптомов (по жалобам больных и объективным физикальным данным);
- нарастание одышки;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- ухудшение показателей ФВД и DL_{CO} ;
- увеличение площади повреждения легочного интерстиция (нарастание очагов фиброза).

При анализе результатов в динамике наблюдения за больными проводился сравнительный анализ с использованием статистической обработки материала согласно пакету программ *Statistica for Windows 10*. В описании количественных показателей использовался подсчет выборки (n), средних арифметических величин (M), стандартного отклонения δ . Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2). В оценку статистической значимости результатов были включены ошибки средних и относительных величин, их доверительные границы (95%-ный доверительный интервал – ДИ) достоверности разности средних. Статистически значимой считалась разница показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

По данным анамнеза и профанамнеза, обследованные лица ($n = 20$: 13 мужчин и 7 женщин; возраст – 28–70 лет) были распределены в 2 группы в зависимости от вида производственного фактора, возраста, длительности профессионального стажа работы, статуса курения, давности заболевания на момент обследования. Группу сравнения составили пациенты ($n = 12$: 7 мужчин; 5 женщин) с отсутствием в анамнезе контакта с вредными профессиональными факторами. Средний возраст пациентов значимо не отличался от такового у пациентов двух основных групп (табл. 1).

По данным профессионального анамнеза, у пациентов 1-й группы ($n = 13$) отмечен контакт в течение 11–19 лет (в среднем – 13,4 года) с производственными аэрозолями, обладающими фиброгенными свойствами (кремнийсодержащая пыль, минеральная пыль смешанного состава, абразивная металлическая пыль ($n = 8$), растительная пыль – древесная, зерновая ($n = 5$)).

Во 2-ю группу были включены пациенты ($n = 7$), работающие на протяжении 8–17 лет (в среднем – 12,6) с токсическими парами ангидридов кислот, палящего дыма, жидким азотом, химическими сыпучими веществами, которые, по заключениям гигиенистов и токсикологов, способны оказывать на органы дыхания раздражающее, повреждающее и фиброгенное воздействия, вызывая системные воспалительные реакции [3, 4, 23, 24]. Пациенты группы сравнения ($n = 12$), у которых на рабочем месте отсутствовали производственные аэрозоли, по основным характеристикам (см. табл. 1) существенно не отличались от больных первых 2 групп. Общий стаж их работы

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов (95%-ный доверительный интервал)
Table 1
Characteristics of the study patients (95% confidence interval)

Показатель / число обследованных	1-я группа (n = 13)	2-я группа (n = 7)	3-я группа (n = 12)
Вредный производственный фактор	Пыль минеральная, смешанная	Токсические аэрозоли, химические вещества	Отсутствие профессиональных вредностей
Длительность профессионального стажа к моменту установления диагноза, годы	13,4 (11–19)	12,6 (8–17)	20,7 (13–32)
Возраст, годы	44,3 (32–55)	40,5 (28–54)	50,6 (39–60)
Курильщики постоянные, n	7	4	5
Индекс курения, пачко-лет	9,5 (14,25)	11,6 (5,29)	9,8 (8,19)
Бросили курить, n	4	2	4
Никогда не курили, n	2	1	3
Давность заболевания на момент осмотра, месяцы	4,1 (3–8)	3,4 (2–7)	5,0 (4–10)

Таблица 2
Диагнозы интерстициальных заболеваний легких у пациентов 2 основных групп*
Table 2
Diagnosis of interstitial lung diseases in the patients of 2 main groups*

ИЗЛ	Число больных	Вредный фактор	Стаж работы ($\bar{O} \pm m$)	Возраст (на момент исследования)
Саркоидоз	7	Пыль смешанная, пары NOx, аммиак	14,0 $\pm$ 2,6	43,8 $\pm$ 4,9
ИЛФ	4	Пыль SiO ₂ , металлическая	12,8 $\pm$ 2,4	43,7 $\pm$ 3,1
Хронический ГЧП	5	Древесная пыль, моющие средства	13,6 $\pm$ 5,5	45,6 $\pm$ 6,3
ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями (ревматоидный артрит, склеродермия)	4	Ангидриды кислот, аккумуляторный дым, моющие средства	14,9 $\pm$ 3,7	44,2 $\pm$ 4,8

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГЧП – гиперчувствительный пневмонит; NOx – оксиды азота; SiO₂ – диоксид кремния; * – группу сравнения составили пациенты с аналогичными заболеваниями: идиопатическим легочным фиброзом (n = 3), саркоидозом (n = 4), хроническим гиперчувствительным пневмонитом (n = 3), интерстициальными заболеваниями легких с аутоиммунными проявлениями (n = 2).

Note: *, the comparison group consisted of patients with similar diseases: idiopathic pulmonary fibrosis (n = 3), sarcoidosis (n = 4), chronic hypersensitivity pneumonitis (n = 3), and interstitial lung diseases with autoimmune features (n = 2).

к моменту установления диагноза в среднем составлял 20,7 года.

Диагнозы заболеваний рассматривались в сопоставлении с условиями труда – возможным влиянием этиологического фактора, возрастом, длительностью контакта с профессиональным фактором, стажем работы (табл. 2).

Динамика течения заболеваний

По результатам динамического наблюдения, согласно разработанным критериям, прогрессирующее течение ИЗЛ в первые 1,5–3 года отмечено у 14 (70 %) из 20 пациентов, работающих с вредными производственными факторами. Среди них преобладали больные ИЛФ, имевшие контакт с кремнийсодержащей и металлической пылью. Отрицательная динамика клинико-функциональных показателей и КТВР ОГК была выявлена у них уже через 12 мес. По данным имидж-диагностики представлена картина диффузно-диссеминированного процесса в легких с обширными очаговыми поражениями. У больных регистрировались значительные рестриктивные нарушения ФВД, снижение DL_{CO}, нарастание тяжести одышки до 3–4-й степени (шкала MRC). Все больные основных групп с диагнозом

ИЛФ вынуждены были в течение 2 лет самостоятельно сменить место работы в связи с нарастанием одышки и ранним выходом на инвалидность; 1 больной через 3 года скончался. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о патогенном влиянии производственных пылей и аэрозолей на тяжесть течения ИЛФ [23–26]. Больные саркоидозом, работающие с древесной пылью, оставались на своем рабочем месте на протяжении 5 лет под врачебным наблюдением. Пациенты с саркоидозом, имевшие контакт со смешанной органоминеральной пылью и аэрозолями токсико-аллергенного действия, оставили свои рабочие места в первые 2–3 года наблюдения. Причиной послужило ухудшение состояния здоровья с переходом из 1-й клинико-рентгенологической стадии во 2–4-ю стадии (согласно существующей классификации), т. е. из бессимптомного и стабильного течения – в рецидивирующее и прогрессирующее [21]. Отрицательная динамика клинической симптоматики с фиброзированием легочной ткани выявлена также у больных с диагнозом хронический ГЧП, продолжавших работать в прежних условиях [22]. Стабильными в плане сохранения трудоспособности в течение 3-летнего периода наблюдения после установления диагноза (не считая пенсионного возраста) оставались

Таблица 3
Динамика течения интерстициальных заболеваний легких у пациентов групп наблюдения
Table 3
Course of interstitial lung diseases in the study groups

Клиническая группа больных ИЗЛ	Прогрессирование патологического процесса, % (95%-ный ДИ)		
	число больных	клинико-функциональные изменения	увеличение площади фиброза
1-я	13	69,2 (46,2–84,6)	84,6 (76,9–92,3)
2-я	7	57,1 (42,8–71)]	60,0 (45,3–70,0)
3-я	12	33,3 (16,6–58,3)	41,6 (25–58,3)
Итого	32	$\chi_{1-3} = 23,8$ $p < 0,005$	$\chi_{1-3} = 37,2$ $p < 0,0001$

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ДИ – доверительный интервал.

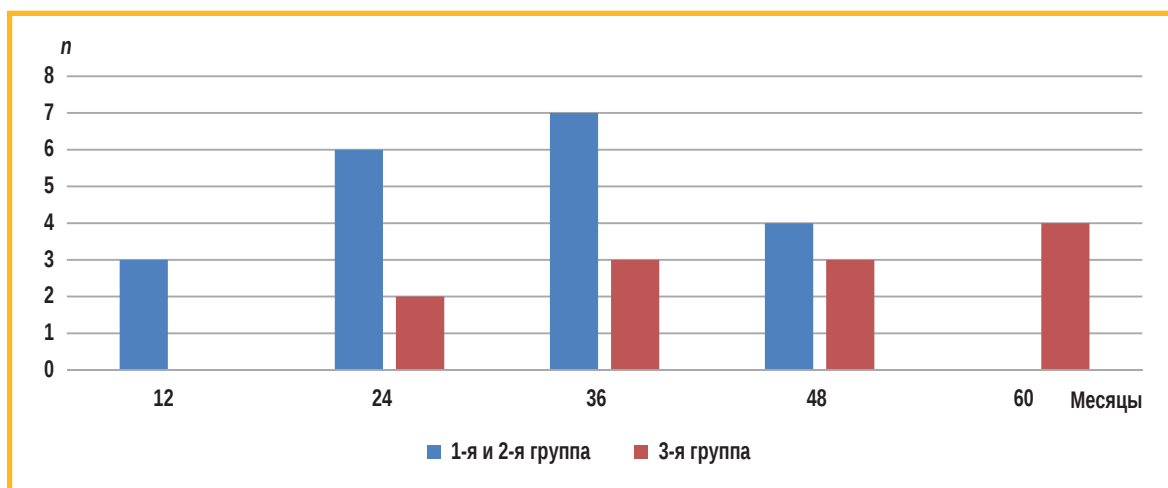


Рис. 1. Возрастающее число пациентов с прогрессирующим течением интерстициальных заболеваний легких при контакте с вредными производственными факторами (1-я и 2-я группа) и в группе сравнения (3-я группа)

Figure 1. Increasing number of patients with progressive interstitial lung diseases in contact with harmful industrial factors (1st and 2nd groups) and in the comparison group (3rd group)

пациенты группы сравнения. Отсутствие значимой отрицательной динамики клинико-функциональных и рентгенологических данных в группе сравнения сохранялось на протяжении 4 лет, постепенно ухудшаясь к 5-му году наблюдения, как это наглядно представлено на рис. 1. По данным анализа результатов исследования показано, что сроки и степень выраженности клинико-рентгенологических изменений, темпы снижения и величина показателей ФВД, как и DL_{CO} , у больных, не имевших контакта с профессиональными вредностями, были менее выражены и статистически достоверны (табл. 3).

Негативное влияние производственной пыли на течение ИЗЛ и ее роль в развитии заболеваний проиллюстрированы по данным клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение № 1

Больной К. 45 лет. Профессия – обработчик металлических изделий. Установлен 14-летний производственный контакт с мелкодисперсной пылью, газами и токсическими веществами. Курил в течение 20 лет. Индекс курения – 240 пачко-лет. Диагноз: ИЗЛ (ИЛФ; хроническая гипоксемическая дыхательная недостаточность) (рис. 2).

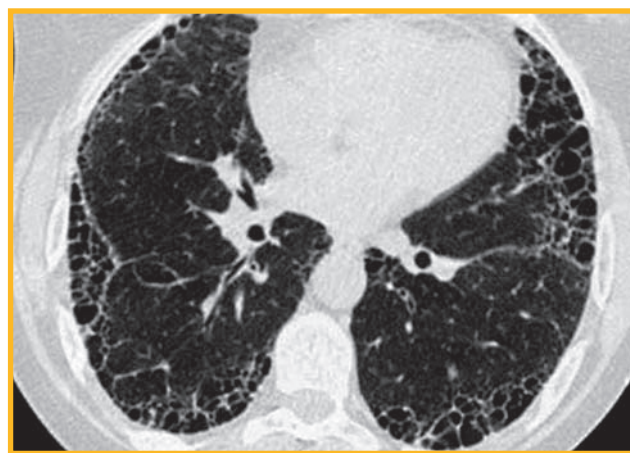


Рис. 2. Больной К. 45 лет. Компьютерная томография высокого разрешения. Периферические ретикулярные тени с трансформацией легочного рисунка в субплевральных отделах в «сотное легкое»

Figure 2. Patient K. 45 years old. A high resolution computed tomography scan shows peripheral reticular shadows with transformation of the pulmonary pattern in the subpleural areas into honeycomb lung

Пациент под наблюдением находился около 4 лет, продолжая работать после установления диагноза в прежних условиях в течение 1,5 лет. Прогрессирующее течение ИЛФ

с нарастанием симптоматики (без положительного ответа на стандартную терапию) отмечено в 1-й год наблюдения. Наряду с КТВР, на прогрессирование фиброзного процесса указывали следующие факторы:

- нарастание одышки;
- снижение показателей DL_{CO} в абсолютных значениях на 10–12 %;
- снижение форсированной жизненной емкости легких;
- сокращение пройденного расстояния при выполнении 6-МШТ и десатурация < 90 % от первоначальных показателей.

С прекращением контакта с вредными производственными факторами и выходом на инвалидность заболевание стабилизировалось в течение 2 лет. Однако к концу 4-го года наблюдения пациент умер.

Клиническое наблюдение № 2

Больной М. 48 лет. Профессия — растениевод. В течение 28 лет работал в контакте с почвенно-растительной смешанной пылью и пестицидами. Курильщик с 30-летним стажем. В анамнезе отмечены неоднократные эпизоды острых лихорадочных состояний в конце рабочего дня с респираторным симптомокомплексом и внегочными проявлениями по типу острого ГЧП. Продолжал работать в своей профессии до формирования хронического заболевания с развитием фиброза в легких, бронхиолоэктазов и дыхательной недостаточности. В крови обнаружены сывороточные антитела (иммуноглобулины класса G и M) к смеси патогенных грибов рода *Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*, *Rizopus*, *Penicillium* в высоких титрах. Под наблюдением и лечением находится в течение 1,5 лет (рис. 3).

Клиническое наблюдение № 3

Больная Ш. 51 года. Профессия — инженер по технике безопасности на хладокомбинате. Стаж работы — 23 года. Не курит. Производственные факторы: жидкие и газообразные токсические вещества хладагента, содержащие фреоны. Наблюдается в течение 5 лет. Бессимптомные изменения в легких были обнаружены после 19-летнего контакта с вредными агентами по данным рентгенографии во время ПМО. После обследования у пульмонолога установлен диагноз саркоидоз I стадии. Пациентка продолжала работу в прежних условиях.

Через 3 года обратилась к врачу по поводу нарастающей одышки, субфебрильной температуры и сухого кашля. В результате углубленного клинко-рентгенологического и функционального обследования с дополнительным проведением трансторакальной биопсии с гистологическим исследованием, выполненным специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», установлен диагноз саркоидоз легких II стадии. Контакт с вредными факторами был ограничен, но работать продолжала в прежних условиях. Болезнь прогрессировала с переходом в саркоидоз III стадии (рис. 4, 5).

Обсуждение

По данным анализа многолетних клинических наблюдений за пациентами ($n = 32$) с диагнозом ИЗЛ, этиология и патогенез которых принято считать неизвестными (или малоизвестными), выявлена суще-



Рис. 3. Больной М. 48 лет, растениевод. Диагноз — гиперчувствительный пневмонит, хроническое течение с частыми рецидивами и тяжелыми бронхиолоэктазами

Figure 3. Patient M. 48 years old, plant grower. Diagnosis: Hypersensitivity pneumonitis, chronic course with frequent relapses and severe bronchioloectasis

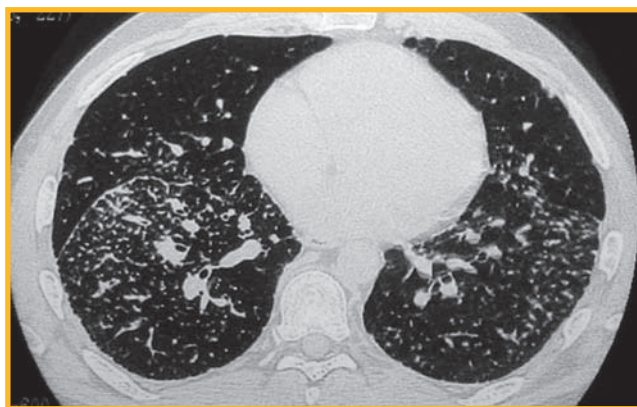


Рис. 4. Больная Ш. 51 года, работница хладокомбината. Саркоидоз легких II стадии. Двусторонняя лимфаденопатия в прикорневых зонах. Мелкие узелки — зоны уплотнения легочной ткани, расположенные интерстициально

Figure 4. Patient Sh. 51 years old., worker at a refrigeration plant. Stage II pulmonary sarcoidosis. Bilateral lymphadenopathy in the root zones. The small nodules are areas of compaction of the lung tissue, located interstitially

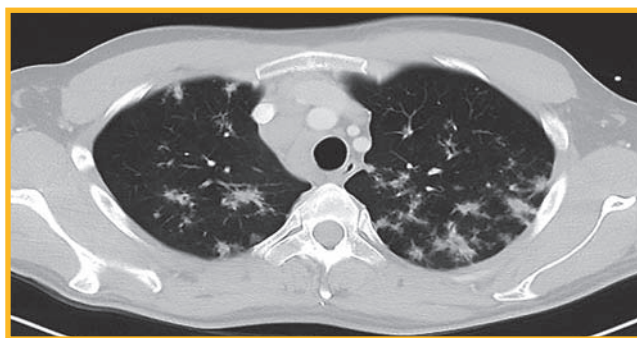


Рис. 5. Та же больная Ш. через 4 года после продолжения работы в контакте с токсическими аэрозолями. Саркоидоз легких III стадии. Нарастание паренхиматозных поражений с густой мелкоочаговой двусторонней диссеминацией и консолидацией гранулем. Фиброзный саркоидный альвеолит без выраженных изменений в лимфатических узлах

Figure 5. The same patient 4 years after continued work in contact with toxic aerosols. Stage III pulmonary sarcoidosis. Increased parenchymatous lesions with dense small-focal bilateral dissemination and consolidation of granulomas. Fibrous sarcoid alveolitis without pronounced changes in the lymph nodes

ственная разница в характере течения заболеваний, сроках прогрессирования патологического процесса и выхода больных на инвалидность при длительном контакте с промышленными аэрозолями по сравнению с группой пациентов с одинаковыми диагнозами ИЗЛ, но не подвергавшихся вредным воздействиям на рабочем месте.

Для выявления особенностей воздействия различных видов пыли (минеральная, органическая) и токсических аэрозолей разных по составу и свойствам, пациенты с ИЗЛ были распределены на 2 группы. Лица, не имевшие контакта с профессиональными факторами, составили 3-ю группу (сравнения). Возраст обследованных к моменту первоначального установления диагноза в среднем не превышал 45 лет, профессиональный стаж работы в контакте с вредными производственными агентами составлял 8–13 лет. В группе сравнения (лица с аналогичными ИЗЛ) возраст и общий стаж работы к моменту установления диагноза заболевания были выше (в среднем — 50,6 и 20,7 года соответственно).

По результатам клинического наблюдения за течением ИЗЛ в зависимости от условий работы больных выявлено влияние вредных производственных факторов на прогрессирование патологического процесса в легких. В профессиональном анамнезе пациентов с ИЛФ указывалось на присутствие в рабочей зоне вдыхания фиброгенной пыли — кремнийсодержащей, металлической, древесной, в концентрациях, превышающих предельно допустимые, которые составляют 4 мг / м³. Нельзя исключить тот факт, что длительная экспозиция фиброгенной пыли способствовала не только прогрессирующему течению имеющегося заболевания, но и явилась причиной его развития, о чем сообщают в литературе и другие исследователи [15, 16, 23, 24, 27–29]. Характер дальнейшего течения ИЛФ у обследованных лиц подтверждает предположения, рассматриваемые авторами. В отличие от пациентов с ИЛФ, не имевших контакта с вредными производственными факторами, у больных основных групп в сравнительно короткие сроки статистически достоверно развивались осложнения с нарастанием дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, формированием «сотового легкого». Частота и сроки госпитализаций, а также выход на инвалидность больных ИЛФ в основных группах в 2–3 раза превышали таковые у лиц группы сравнения. Тяжесть течения хронического ГЧП, саркоидоза и ИЗЛ аутоиммунного генеза у пациентов, имевших производственный контакт с органической пылью, газами, парами, алерготоксическими аэрозолями, была отмечена уже в первые годы наблюдения у лиц, продолжающих свою трудовую деятельность. Об этом свидетельствовали усиление одышки, сокращение пройденного расстояния при выполнении 6-МШТ со снижением сатурации (от первоначальных показателей), нарастание степени нарушений ФВД и снижение DL_{CO}, увеличение площади поражения легочной ткани. В списке профессиональных заболеваний состоят как хронический, так и острый ГЧП. Данные профессионального анамнеза и санитарно-гигиенической характеристики

с места работы, подтверждающие контакт с производственными факторами — причинными агентами заболевания, позволяют связать заболевание с профессией в каждом конкретном случае. Что касается других заболеваний — ИЛФ, саркоидоза, ИЗЛ аутоиммунного генеза, то здесь следует отметить, что эти формы патологии не относятся к профессиональным. Несмотря на то, что этиология и патогенез ИЛФ, саркоидоза и заболеваний легких на фоне аутоиммунных процессов до конца неясны, представленные наблюдения, наряду с исследованиями других авторов [4, 5, 8–11, 15, 16, 23–29], свидетельствуют об определенной связи прогрессирующего течения ИЗЛ с воздействием вредных производственных агентов. За последние 2 десятилетия было проведено несколько исследований типа «случай—контроль», в которых изучалась связь между профессиональным воздействием и ИЛФ. Экспозиция SiO₂ считается установленным фактором риска аутоиммунных состояний, включая системный склероз [12, 15, 16]. Патогенез саркоидоза в последние годы объясняется сложным взаимодействием профессиональных агентов (в основном антигенов) с генетическим фоном работника, что приводит к гиперергическому иммунному ответу [8–11, 30, 31]. Нельзя исключить похожий механизм взаимоусиливающего эффекта повреждения легочной ткани производственными аэрозолями и генами хозяина при аутоиммунных заболеваниях у больных, которые входили в группу наблюдения.

Заключение

По данным проведенных авторами исследований показано негативное влияние производственной пыли и токсико-аллергенных аэрозолей на течение и исход разных нозологических форм ИЗЛ. Это позволяет предположить потенциально значимую роль пылевого фактора в развитии заболеваний.

Согласно полученным в настоящей работе данным обоснована целесообразность расширения перечня и объема обследований, регламентируемых Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 29н от 28.01.21, работников «пылевых профессий» при проведении ПМО. Авторы считают возможным привлечь внимание врачей, участвующих в ПМО, и врачей первичного звена к результатам, полученным в настоящем исследовании, с целью ранней диагностики ИЗЛ и своевременного предупреждения выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста. При первичном обследовании пациентов с ИЗЛ необходимо собрать подробный профессиональный анамнез, поскольку симптомы одного и того же заболевания у лиц, работающих с вредными факторами, и не имеющих контакта с промышленными аэрозолями, неразличимы. Успех в профилактике развития и ухудшении течения ИЗЛ в условиях воздействия профессиональных агентов может быть достигнут только при объединении медико-социальных, инженерно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий. Результаты настоящего исследования не являются законченными и нуждаются в продолжении.

Литература

1. Carlier S., Nasser M., Fort E. et al. Role of the occupational disease consultant in the multidisciplinary discussion of interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 332. DOI: 10.1186/s12931-022-02257-6.
2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Blanc P.D., Annesi-Maesano I., Balmes J.R. et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (11): 1312–1334. DOI: 10.1164/rccm.201904-0717ST.
4. Barnes H., Glaspole I. Occupational interstitial lung diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 323–339. DOI: 10.1016/j.iac.2023.01.006.
5. Cummings K.J., Stanton M.L., Nett R.J. et al. Severe lung disease characterized by lymphocytic bronchiolitis, alveolar ductitis, and emphysema (BADE) in industrial machine-manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 2019; 62 (11): 927–937. DOI: 10.1002/ajim.23038.
6. Quirce S., Vandenplas O., Campo P. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy.* 2016; 71 (6): 765–779. DOI: 10.1111/all.12866.
7. Fernández Pérez E.R., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
8. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A. et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (12): 1324–1330. DOI: 10.1164/rccm.200402-249OC.
9. Barnard J., Rose C., Newman L. et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J. Occup. Environ. Med.* 2005; 47 (3): 226–234. DOI: 10.1097/01.jom.0000155711.88781.91.
10. Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
11. Oliver L.C., Zarnke A.M. Sarcoidosis: an occupational disease? *Chest.* 2021; 160 (4): 1360–1367. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.003.
12. Zhao J.H., Duan Y., Wang Y.J. et al. The influence of different solvents on systemic sclerosis: an updated meta-analysis of 14 case-control studies. *J. Clin. Rheumatol.* 2016; 22 (5): 253–259. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000354.
13. Адамовская Е.Н., Щепихин Е.И., Шмелев Е.И. Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология.* 2022; 18 (49): 16–21. Доступно на: https://umedp.ru/articles/interstiialnye_zabolevaniya_leghkikh_i_progressiruyushchiy_fibroz_na_kakom_etape_postavit_znak_rave.html?ELEMENT_CODE=
14. Бухтияров И.В., Орлова Г.П., Андреев Н.Н., Землякова С.С. Эпидемиология профессиональных интерстициальных заболеваний легких в России. *Медицина труда и промышленная экология.* 2022; 62 (7): 431–435. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-7-430-436.
15. Rubio-Rivas M., Moreno R., Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (3): 569–582. DOI: 10.1007/s10067-016-3533-1.
16. Marie I., Gehanno J.F., Bubenheim M. et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (3): 223–230. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.004.
17. Cavalcanti Zdo R., Albuquerque Filho A.P., Pereira C.A., Coletta E.N. Bronchiolitis associated with exposure to artificial butter flavoring in workers at a cookie factory in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (3): 395–399. DOI: 10.1590/s1806-37132012000300016.
18. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
19. 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.
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Ревматоидный артрит. М.; 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3?ysclid=m785c3etnv374668367
21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
22. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А. и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.
23. Lee S.H., Kim D.S., Kim Y.W. et al. Association between occupational dust exposure and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a Korean national survey. *Chest.* 2015; 147 (2): 465–474. DOI: 10.1378/chest.14-0994.
24. Koo J.W., Myong J.P., Yoon H.K. et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 21 (1): 107–112. DOI: 10.5588/ijtld.16.0167.
25. Lee C.T., Adegunsaye A., Chung J.H. et al. Characteristics and prevalence of domestic and occupational inhalational exposures across interstitial lung diseases. *Chest.* 2021; 160 (1): 209–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.026.
26. Ryerson C.J., Corte T.J., Lee J.S. et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1249–1254. DOI: 10.1164/rccm.201702-0400PP.
27. Walsh S.L.F., Lederer D.J., Ryerson C.J. et al. Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1146–1153. DOI: 10.1164/rccm.201903-0493OC.
28. Kim E.A., Kang S.K. Historical review of the list of occupational diseases recommended by the International Labour Organization (ILO). *Ann. Occup. Environ. Med.* 2013; 25 (1): 14. DOI: 10.1186/2052-4374-25-14.
29. Dodia N., Amariei D., Kena B. et al. A comprehensive assessment of environmental exposures and the medical history guides multidisciplinary discussion in interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2021; 179: 106333. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106333.
30. Litov F.K., Petsonk E.L., Bohnker B.K. et al. Occupational interstitial lung diseases. *J. Occup. Environ. Med.* 2015; 57 (11): 1250–1254. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000608.
31. Подмогильная К.В., Федякина В.В., Горблянский Ю.Ю., Сакольчик М.А. Современное представление о рисках интерстициальных профессиональных заболеваний легких. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018; (7): 45–50. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-45-50.

Поступила: 12.03.25
Принята к печати: 17.07.25

References

1. Carlier S., Nasser M., Fort E. et al. Role of the occupational disease consultant in the multidisciplinary discussion of interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 332. DOI: 10.1186/s12931-022-02257-6.
2. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Blanc P.D., Annesi-Maesano I., Balmes J.R. et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (11): 1312–1334. DOI: 10.1164/rccm.201904-0717ST.
4. Barnes H., Glaspole I. Occupational interstitial lung diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2023; 43 (2): 323–339. DOI: 10.1016/j.iac.2023.01.006.

5. Cummings K.J., Stanton M.L., Nett R.J. et al. Severe lung disease characterized by lymphocytic bronchiolitis, alveolar ductitis, and emphysema (BADE) in industrial machine-manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.* 2019; 62 (11): 927–937. DOI: 10.1002/ajim.23038.
6. Quirce S., Vandenplas O., Campo P. et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy*. 2016; 71 (6): 765–779. DOI: 10.1111/all.12866.
7. Fernández Pérez E.R., Kong A.M., Raimundo K. et al. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
8. Newman L.S., Rose C.S., Bresnitz E.A. et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (12): 1324–1330. DOI: 10.1164/rccm.200402-249OC.
9. Barnard J., Rose C., Newman L. et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J. Occup. Environ. Med.* 2005; 47 (3): 226–234. DOI: 10.1097/01.jom.0000155711.88781.91.
10. Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
11. Oliver L.C., Zarnke A.M. Sarcoidosis: an occupational disease? *Chest*. 2021; 160 (4): 1360–1367. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.003.
12. Zhao J.H., Duan Y., Wang Y.J. et al. The influence of different solvents on systemic sclerosis: an updated meta-analysis of 14 case-control studies. *J. Clin. Rheumatol.* 2016; 22 (5): 253–259. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000354.
13. Adamovskaya Ye.N., Shchepikhin Ye.I., Shmelev Ye.I. [Interstitial lung diseases and progressive fibrosis: at what stage to put an equal sign]. *Jeftektivnaja farmakoterapija. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2022; 18 (49): 16–21. Available at: [https://umedp.ru/articles/interstitsialnye_zabolevaniya_legkikh_i_progressivnyushchij_fibroz_na_kakom_etape_postavit_znak_rave.html?ELEMENT_CODE=\(in Russian\)](https://umedp.ru/articles/interstitsialnye_zabolevaniya_legkikh_i_progressivnyushchij_fibroz_na_kakom_etape_postavit_znak_rave.html?ELEMENT_CODE=(in Russian)).
14. Bukhtiyarov I.V., Orlova G.P., Andreenko O.N., Zemlyakova S.S. [The epidemiology of occupational interstitial lung diseases in Russia]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62 (7): 430–436. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-7-430-436 (in Russian).
15. Rubio-Rivas M., Moreno R., Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (3): 569–582. DOI: 10.1007/s10067-016-3533-1.
16. Marie I., Gehanno J.F., Bubenheim M. et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (3): 223–230. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.01.004.
17. Cavalcanti Zdo R., Albuquerque Filho A.P., Pereira C.A., Coletta E.N. Bronchiolitis associated with exposure to artificial butter flavoring in workers at a cookie factory in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (3): 395–399. DOI: 10.1590/s1806-37132012000300016.
18. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
19. 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).
20. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis]. Moscow; 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3?ysclid=m785c3etnv374668367 \(in Russian\)](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3?ysclid=m785c3etnv374668367 (in Russian)).
21. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
22. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vizel A.A. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41 (in Russian).
23. Lee S.H., Kim D.S., Kim Y.W. et al. Association between occupational dust exposure and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a Korean national survey. *Chest*. 2015; 147 (2): 465–474. DOI: 10.1378/chest.14-0994.
24. Koo J.W., Myong J.P., Yoon H.K. et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 21 (1): 107–112. DOI: 10.5588/ijtld.16.0167.
25. Lee C.T., Adegunsoye A., Chung J.H. et al. Characteristics and prevalence of domestic and occupational inhalational exposures across interstitial lung diseases. *Chest*. 2021; 160 (1): 209–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.026.
26. Ryerson C.J., Corte T.J., Lee J.S. et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1249–1254. DOI: 10.1164/rccm.201702-0400PP.
27. Walsh S.L.F., Lederer D.J., Ryerson C.J. et al. Diagnostic likelihood thresholds that define a working diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (9): 1146–1153. DOI: 10.1164/rccm.201903-0493OC.
28. Kim E.A., Kang S.K. Historical review of the list of occupational diseases recommended by the International Labour Organization (ILO). *Ann. Occup. Environ. Med.* 2013; 25 (1): 14. DOI: 10.1186/2052-4374-25-14.
29. Dodia N., Amariei D., Kenaa B. et al. A comprehensive assessment of environmental exposures and the medical history guides multidisciplinary discussion in interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2021; 179: 106333. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106333.
30. Litov F.K., Petsonk E.L., Bohner B.K. et al. Occupational interstitial lung diseases. *J. Occup. Environ. Med.* 2015; 57 (11): 1250–1254. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000608.
31. Podmogilnaya K.V., Fedyakina V.V., Gorblyansky Yu.Yu., Sakolchik M.A. [Contemporary views on risks of occupational interstitial lung diseases]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (7): 45–50. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-45-50 (in Russian).

Received: March 12, 2025

Accepted for publication: July 17, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Васильева Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-03-29; e-mail: ovasil@mail.ru (SPIN-код: 6907-1314; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Olga S. Vasilyeva, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Pulmonology Department, Faculty of Additional Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 434-03-29; e-mail: ovasil@mail.ru (SPIN-code: 6907-1314; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7489-3089>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального

образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-31-74; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Faculty of Additional Professional Education Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 434-31-74; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Кравченко Наталья Юрьевна — к. м. н., заведующая организационно-методическим отделом по пульмонологии и аллергологии Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 951-20-54; e-mail: pulmokongress@mail.ru (SPIN-код: 4604-4099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

Natalia Yu. Kravchenko, Candidate of Medicine, Head of the Organizational and Methodological Department for Pulmonology and Allergology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 951-20-54; e-mail: pulmokongress@mail.ru (SPIN-code: 4604-4099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5228-7793>)

Французевич Лайне Яновна — ассистент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-03-29; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (SPIN-код: 4861-0402; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

Laine Ya. Frantsuzevich, Assistant Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 434-03-29; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru (SPIN-code: 4861-0402; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1604-3446>)

Участие авторов

Васильева О.С. — разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ клинических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Белевский А.С. — руководство проведением исследования, корректировка диагнозов заболеваний, финальное редактирование текста рукописи

Кравченко Н.Ю. — статистическая обработка данных, построение таблиц и графика, написание текста

Французевич Л.Я. — корректировка рукописи, обзор публикаций по теме исследования, написание текста

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

Authors Contribution

Vasilyeva O.S. — development of the study design, collection and processing of the material, analysis of clinical data, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript

Belevskiy A.S. — supervision of the study, correction of disease diagnoses, final editing of the manuscript

Kravchenko N.Yu. — statistical data processing, construction of tables and graphs, writing the text

Frantsuzevich L.Ya. — manuscript editing, review of publications on the research topic, writing the text

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

Интерстициальный фиброз, связанный с курением: рентгеноморфологические сопоставления

М.В.Самсонова^{1,2} , Г.Е.Баймаканова^{2,3}, И.Ю.Тараканова², К.Ю.Михайличенко¹, А.Л.Черняев^{1,3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрипы, 3

Резюме

Болезни легких, связанные с курением, разнообразны, однако наиболее сложными для диагностики остаются заболевания, при которых развиваются интерстициальные изменения, при ряде патологий сочетающиеся с эмфиземой. Целью работы являлось проведение рентгеноморфологических сопоставлений при интерстициальном фиброзе (ИФ), связанном с курением (ИФСК). **Материалы и методы.** Проведен анализ гистологического материала, полученного от пациентов ($n = 119$) (курящие и экс-курильщики), перенесших лобэктомию по поводу рака легкого или других очаговых образований в легких. **Результаты.** По результатам гистологического исследования выявлены пациенты ($n = 27$: 18 мужчин, 9 женщин; экс-курильщики — 4; средний возраст — $69,1 \pm 8,9$ года; индекс курения (ИК) — $42,06 \pm 11,8$ пачко-лет) с гистологическими признаками ИФСК. Распространенность фиброза, оцененная полуколичественно при гистологическом исследовании, была достоверно связана с ИК ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Фиброз межальвеолярных перегородок наблюдался в зонах эмфизематозного расширения альвеол, помимо этого, у $1/3$ пациентов выявлены признаки хронического бронхиолита, а у $2/3$ — констриктивного бронхиолита. Наличие эмфиземы находилось в корреляционной зависимости от наличия констриктивного бронхиолита ($r = 0,67$; $p < 0,05$). У 11 из 27 пациентов были обнаружены фибробластические фокусы в стенках респираторных бронхиол, причем их наличие также коррелировало с эмфизематозными изменениями ($r = 0,40$; $p < 0,05$). Признаки эмфиземы при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании были выявлены у 80 % пациентов. Помимо этого, выявлены полисегментарные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» у 12 из 20 пациентов, ретикулярные и / или тяжистые изменения — у 14, уплотнения междолькового интерстиция — у 8 пациентов. Эти признаки расценивались как «фиброзные» при локализации их в зоне эмфиземы. При проведении корреляционного анализа обнаружена зависимость между выявленной рентгенологически эмфиземой и фиброзными изменениями, обнаруженными при гистологическом исследовании ($r = 0,50$), а распространенность КТ-признаков фиброза коррелировала с наличием фибробластических фокусов в стенках бронхиол ($r = 0,51$). **Заключение.** Развитие ИФСК наиболее вероятно у лиц с длительным стажем курения — > 20 пачко-лет. При КТ-исследовании не всегда выявляются признаки ИФСК. Признаки эмфиземы выявлены у 80 % пациентов, а признаки, возможно ассоциированные с фиброзом, — менее чем в 50 % наблюдений. Учитывая гистологические данные, ИФСК является конечной стадией респираторного бронхиолита курильщиков.

Ключевые слова: интерстициальный фиброз, связанный с курением, интерстициальные болезни легких, респираторный бронхиолит.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Рентгеноморфологическая характеристика интерстициального фиброза, связанного с курением, и возможности диагностики заболевания» Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы».

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы» (№ 5 / 2025 от 24.04.25).

© Самсонова М.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Самсонова М.В., Баймаканова Г.Е., Тараканова И.Ю., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л. Интерстициальный фиброз, связанный с курением: рентгеноморфологические сопоставления. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 667–675. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-667-675

Smoking-related interstitial fibrosis: radiographic morphological comparisons

Maria V. Samsonova^{1,2} , Gulsara E. Baimakanova^{2,3}, Irina Yu. Tarakanova², Kirill Yu. Mikhailichenko¹, Andrey L. Cherniaev^{1,3,4}

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

- ² State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia
- ³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁴ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia

Abstract

Smoking-related lung diseases are diverse, but the most difficult to diagnose remain diseases that involve interstitial changes, in some pathologies combined with emphysema. **The aim** of the research is to compare the X-ray and morphological features of smoking-related interstitial fibrosis (SRIF). **Methods.** A histological analysis of surgical samples from 119 patients (smokers and ex-smokers) who underwent lobectomy for lung cancer or other focal lesions in the lungs was performed. **Results.** Twenty seven patients (18 men, 9 women, 4 ex-smokers) with histological signs of SRIF were identified based on the pathology results; the mean age was 69.1 ± 8.9 years, the smoking index (SI) was 42.06 ± 11.8 pack-years. **Results.** The prevalence of fibrosis, assessed semi-quantitatively by histological examination, was significantly associated with the SI ($r = 0.44$; $p < 0.05$). Fibrosis of the interalveolar septa was observed in areas of emphysema; in addition, signs of chronic bronchiolitis were detected in a third of patients, and constrictive bronchiolitis in $\frac{2}{3}$ of patients. The presence of emphysema was correlated with the presence of constrictive bronchiolitis ($r = 0.67$; $p < 0.05$). In 11 of 27 patients, fibroblastic foci were found in the walls of the respiratory bronchioles, and their presence also correlated with emphysematous changes ($r = 0.40$; $p < 0.05$). CT scans revealed signs of emphysema in 80% patients. In addition; polysegmental areas with ground glass opacities were detected in 12/20 patients, reticular and/or cord-like attenuations were detected in 14 patients, and interlobular interstitial thickening was detected in 8 patients. These signs were assessed as “fibrous” when localized in the emphysema zone. When conducting a correlation analysis, a relationship was found between radiologically detected emphysema and fibrotic changes detected by histological examination ($r = 0.50$), and the prevalence of CT signs of fibrosis correlated with the presence of fibroblastic foci in the bronchiolar wall ($r = 0.51$). **Conclusion.** SRIF is more common in individuals with a smoking history of more than 20 pack-years. CT examination does not always identify the signs of SRIF. In our study, signs of emphysema were detected in 80% patients, and signs possibly associated with fibrosis — in less than half of the cases. Histological results suggest that SRIF is the end stage of the respiratory bronchiolitis of smokers.

Key words: smoking-related interstitial fibrosis, interstitial lung diseases, respiratory bronchiolitis.

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

Funding. The work was performed within the framework of the initiative research project “X-ray and morphological characteristics of interstitial fibrosis associated with smoking and the possibility of diagnosing the disease” of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation and the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee at the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow” (No.5/2025 dated 04.24.25).

© Samsonova M.V. et al., 2025

For citation: Samsonova M.V., Baimakanova G.E., Tarakanova I.Yu., Mikhailichenko K.Yu., Cherniaev A.L. Smoking-related interstitial fibrosis: radiographic morphological comparisons. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 667–675 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-667-675

Болезни легких, связанные с курением, разнообразны, однако наиболее сложными для диагностики остаются заболевания, при которых развиваются интерстициальные изменения, при ряде патологий сочетающиеся с эмфиземой. К интерстициальным заболеваниям, вызванным курением сигарет, относятся респираторный бронхит (РБ) с интерстициальным поражением легких, десквамативная пневмония, лангергансо-клеточный гистиоцитоз, а также описанный впервые в 2010 г. интерстициальный фиброз (ИФ), связанный с курением (ИФСК) (*Smoked-Related Interstitial Fibrosis* — SRIF) [1].

По результатам ряда работ указывается на наличие у курящих лиц патологии, при которой выявлено сочетание фиброза в нижних долях легких с эмфиземой в верхних отделах или сочетание эмфиземы и гиалинового фиброза межалвеолярных перегородок в одной и той же зоне легкого по данным компьютерной томографии (КТ) и гистологического исследования [2–4]. Кроме того, S.A. Yousem (2006) сообщает о случаях РБ в сочетании с фиброзом у пациентов ($n = 9$), у которых была выполнена биопсия в связи с жалобами на одышку и кашель [5]. Эти изменения сходны с «комбинированной эмфиземой с фибро-

зом», описанной Y.Kawabata et al. (2006) у 99 (17,3 %) из 572 курящих пациентов, которым была выполнена лобэктомия по поводу рака легкого [2]. Рядом исследователей эти заболевания объединены в единую группу — синдром комбинации легочного фиброза и эмфиземы [6].

ИФСК — заболевание, описанное относительно недавно, довольно часто выявляется у лиц с длительным анамнезом курения сигарет [2, 7]. По данным A.-L. Katzenstein (2013) показано, что при ИФСК интерстициальные изменения в легких характеризуются выраженным утолщением альвеолярных перегородок за счет фиброза, состоящего из плотных коллагеновых пучков гиалиноподобного вида, в части наблюдений — с наличием гладкомышечной гиперплазии. Такой вариант ИФ наиболее выражен в субплевральных и центрилобулярных зонах, хотя может иметь любую локализацию. Важно отметить, что коллагеновый фиброз тесно связан с эмфиземой и РБ. Часто можно наблюдать перибронхиальное преобладание изменений, иногда обнаруживаются звездчатой формы участки фиброза, напоминающие таковые при лангергансо-клеточном гистиоцитозе. Интерстициальное воспаление не выражено [7].

Клинически при ИФСК, как правило, отсутствуют одышка, кашель, в отличие от других вариантов комбинации легочного фиброза и эмфиземы, вторичная легочная артериальная гипертензия наблюдается не более чем в 7 % наблюдений [8], хотя при исследовании функции внешнего дыхания обнаруживается незначительное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Это заболевание, как правило, довольно долго протекает бессимптомно и зачастую обнаруживается при возникновении периферического рака легкого. У большинства пациентов процесс прогрессирует медленно, хотя период наблюдения за пациентами был непродолжительным [7].

Рентгенологическая картина при ИФСК характеризуется сочетанием эмфиземы легких (парасептальной и подплевральной) в верхних долях с ИФ в нижних долях. По результатам ряда работ отмечается, что при ИФСК рентгенологическая картина сходна с таковой при РБ с ИЗЛ и характеризуется наличием мелких очажков и участками уплотнения по типу «матового стекла» [5], по другим данным — имеют место слабо выраженные ретикулярные изменения в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла», связанные с эмфиземой в верхних долях легких [9]. Описаны также изменения по типу «сот» при сохранении нормальной воздушности легких в субплевральных зонах с наличием участков эмфиземы [10]. Последнее совпадает с данными *T. Iwasawa et al.*, которыми обнаружены вариабельные паттерны КТ высокого разрешения (КТВР) у пациентов с гистологическим диагнозом ИФСК, которые включали тонкостенные воздушные кисты или небольшие кисты в областях ретикуляции, в некоторых случаях очень трудно дифференцируемые от паттерна острой интерстициальной пневмонии (ОИП) [11]. Для дифференциальной диагностики ОИП и ИФСК *K. L. Chae et al.* была предложена методика количественного и качественного анализа КТВР-изображений. По данным *H. Otani et al.*, при КТ-исследовании следует оценивать вид и размеры воздушных полостей. Полиморфный вид и различные размеры воздушных полостей, а также отсутствие или меньшее вовлечение субплевральной паренхимы могут указывать на наличие ИФСК [4].

Несмотря на растущее число исследований, посвященных изучению ИФСК, комплексные исследования с оценкой клинической картины, функциональных показателей, а также выраженности изменений, оцениваемых по данным рентгенологического и патогистологического исследования, крайне ограничены, большинство из проведены на малых когортах пациентов.

Целью исследования явилось обсуждение характеристик рентгеноморфологических проявлений ИФСК и рассмотрение рекомендаций для его диагностики.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с раком легкого и / или очаговыми опухолеподобными изменениями в легких, перенесшие лобэктомию.

Критерии не включения в исследование:

- наличие воспалительных, интерстициальных болезней легких, не связанных с курением; заболеваний, характеризующихся прогрессирующим фиброзом; аутоиммунных болезней в анамнезе;
- наличие декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Анализ данных медицинских карт пациентов:

- анамнез курения, индекс курения (ИК);
- показатели функции внешнего дыхания, систолического давления в легочной артерии;
- локализация опухоли;
- гистологический тип опухоли (по данным гистологического исследования).

Гистологическое исследование с выявлением признаков ИФСК:

- эмфизема;
- плотный коллагенизированный бесклеточный фиброз межальвеолярных перегородок, а также центриацинарные фиброзные очаги;
- наличие пигментированных бурых макрофагов у курильщиков внутриальвеолярно;
- РБ (клеточный, констриктивный);
- организующаяся пневмония;
- фибробластические фокусы в стенках респираторных бронхиол;
- перибронхиолярная метаплазия.

Распространенность фиброза была полуколичественно оценена следующим образом:

- 0 — отсутствие;
- 0,5 — единичные очажки;
- 1 — немногочисленные очажки;
- 2 — распространенные участки.

Анализ КТ легких с выявлением:

- эмфиземы (ее характеристика, распространенность);
- ретикулярных изменений;
- участков уплотнения по типу «матового стекла»;
- линейных тяжей;
- бронхиолита и т. п.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ *Statistica 12.0*. Для количественных показателей определялся характер распределения (с использованием критерия Шапиро–Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, 95%-ный доверительный интервал, а также минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений. Для определения взаимосвязи категориальных и качественных характеристик был использован корреляционный анализ Спирмена. Уровень значимости в исследовании составил 0,05.

Результаты

Проведен анализ гистологического материала, полученного от пациентов ($n = 119$: 94 — мужчины, 25 — женщины; средний возраст — $66,0 \pm 8,8$ года; медиана ИК — 39 пачко-лет (минимум — 10, максимум — 120)), курящих и экс-курильщиков, перенесших лобэкто-

мию по поводу рака легкого или других очаговых образований в легких. По результатам гистологического исследования выявлены лица ($n = 27$: 18 мужчин, 9 женщин; 4 (23 %) – экс-курильщики; средний возраст – $69,1 \pm 8,9$ года, ИК – $42,06 \pm 11,8$ пачко-лет) с гистологическими признаками ИФСК. У 25 из 27 пациентов лобэктомия была выполнена по поводу рака легкого, при этом плоскоклеточные и аденогенные карциномы зарегистрированы с приблизительно одинаковой частотой – в 10 и 8 наблюдений соответственно, у 2 пациентов были диагностированы инфаркт легкого и гранулематозное заболевание.

Обструктивные нарушения выявлены у 5 из 27 пациентов с преобладанием обструкции в дистальных отделах. К сожалению, диффузионный тест был выполнен лишь у 1 из 27 пациентов, при этом выявлено снижение DL_{CO} до 54 %_{долж.} (см. таблицу).

Анализ гистологической картины интерстициального фиброза, связанного с курением

Признаки ИФСК в виде утолщения межальвеолярных перегородок за счет гомогенного малоклеточного фиброза были выявлены у всех пациентов, у 7 из 27 – в виде единичных очажков, у остальных встречались множественные участки, преимущественно перибронхиолярной и подплевральной локализации. Распространенность фиброза, оцененная полуколичественно, была достоверно связана с ИК ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Во всех наблюдениях фиброз межальвеолярных перегородок выявлен в зонах эмфизематозного расширения альвеол (рис. 1). У 11 из 27 пациентов отмечались признаки хронического бронхолита в виде лимфоидной инфильтрации стенок респираторных бронхиол, а у 17 из 27 – признаки констриктивного бронхолита (рис. 2). Причем наличие эмфиземы находилось в корреляционной зависимости от наличия констриктивного бронхолита ($r = 0,67$; $p < 0,05$). У 11 из 27 пациентов были обнаружены фибробластические фокусы в стенках респираторных бронхиол (рис. 3), причем их наличие также коррелировало с эмфизематозными изменениями ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Скопление пигментированных макрофагов в альвеолах и респираторных бронхиолах выявлено у 11 пациентов (рис. 4, 5).

Анализ компьютерно-томографической картины интерстициального фиброза, связанного с курением

У 2 пациентов КТ-исследования были недоступны для анализа.

При анализе локализации рака легкого были выявлены следующие особенности:

- у 11 из 27 пациентов опухоль локализовалась в I–II сегментах правого легкого;
- у 3 пациентов – в верхней доле левого легкого;
- у 3 – в VI сегменте правого легкого;
- у 2 – в VI сегменте левого легкого.

Остальные локализации были выявлены в единичных случаях. Таким образом, более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов опухоль локализовалась в правом легком, чаще в верхней доле.

Признаки эмфиземы при КТ-исследовании были выявлены у 20 из 25 пациентов. Чаще выявлялась смешанная центриацинарная и парасептальная эмфизема – у 11 из 20 больных, еще у 5 пациентов эмфизема была центриацинарной, у 3 – парасептальной, у 1 пациента были выявлены очаговые панацинарные вздутия.

По распространенности эмфизема чаще не превышала 5 % от общего объема легких (у 11 из 20 пациентов), протяженность эмфиземы 5–25 % отмечена у 5, 25–50 % – у 4 пациентов.

Помимо эмфизематозных изменений, у большинства пациентов были выявлены и другие рентгенологические паттерны. Так, полисегментарные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» выявлены у 12 из 20 пациентов, также наблюдались ретикулярные и / или тяжистые изменения, преимущественно в кортикальных отделах ($n = 14$), уплотнения междолькового интерстиция ($n = 8$). Причем все эти признаки были зачастую выявлены в тех же зонах, что и эмфизематозные изменения (рис. 6).

Таблица
Характеристика пациентов и результаты спирометрии
Table
Patients characteristics and spirometry results

Характеристика	Число пациентов	Количественные показатели	Значение
Возраст, годы	27	$M \pm CO$	$69,1 \pm 8,9$
ИК, пачко-лет	23	$M \pm CO$	$42,1 \pm 11,8$
Индекс массы тела	19		$25,56 \pm 3,5$
ОФВ ₁ , л	17	$M \pm CO$	$2,43 \pm 0,67$
ОФВ ₁ , %	25	$Me (min-max)$	80,0 (72–90)
ФЖЕЛ, л	17	$M \pm CO$	$3,46 \pm 1,1$
ФЖЕЛ, %	25	$Me (min-max)$	88,3 (81,5–98)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	25		74,62 (65–83)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; Me – медиана; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

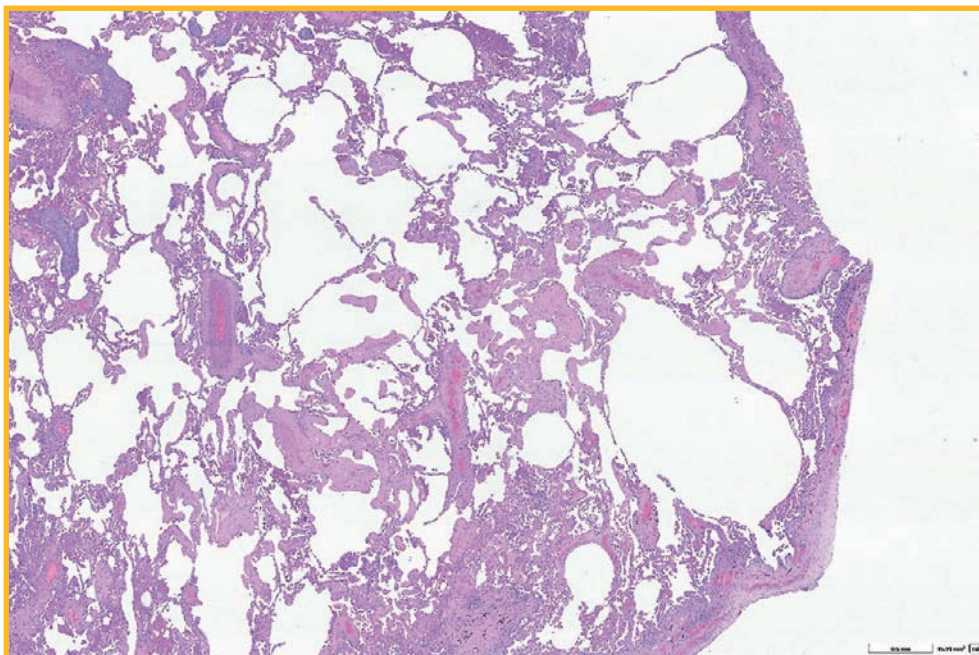


Рис. 1. Эмфизематозные расширения альвеолярных ходов с утолщением стенок альвеол за счет фиброза. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 1. Emphysematous expansion of the alveolar ducts with thickening of the alveolar walls due to fibrosis. Hematoxylin and eosin staining

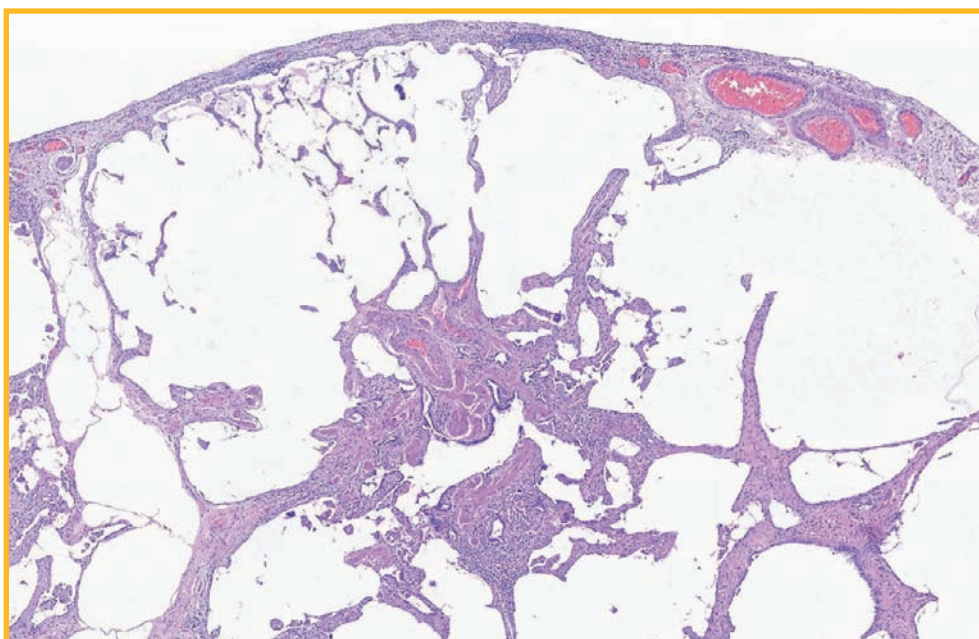


Рис. 2. Эмфизема, гиперплазия мышечной оболочки респираторной бронхиолы — констриктивный бронхиолит. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 2. Emphysema, hyperplasia of the muscular membrane of the respiratory bronchiole — constrictive bronchiolitis. Hematoxylin and eosin staining

Кроме этого, у 2 из 20 пациентов отмечены рентгенологические признаки очагового или полисегментарного бронхиолита (у 3 из 20), что может отражать морфологически выявленный РБ. Также выявлены признаки бронхоэктазов ($n = 1$), бронхита ($n = 2$), локальные участки консолидации ($n = 3$) и «сотовой» трансформации ($n = 1$).

В целом выявленные признаки были трактованы рентгенологом как «вероятные фиброзные» в тех наблюдениях, где имело место сочетание эмфиземы

и ретикулярных изменений или ретикулярных изменений и участков «матового стекла» в одних и те же зонах. Это было выявлено у 11 из 25 пациентов, при этом распространенность этих изменений составляла $< 5\%$ всего объема легких.

Кроме того, были оценены признаки, которые, по мнению *K.J. Chae et al.*, свидетельствуют в пользу ИФСК [10]. Так, асимметрия возможных фиброзных изменений обнаружена у 10 из 25 пациентов, сохранность подплевральных зон и наличие эмфиземы /

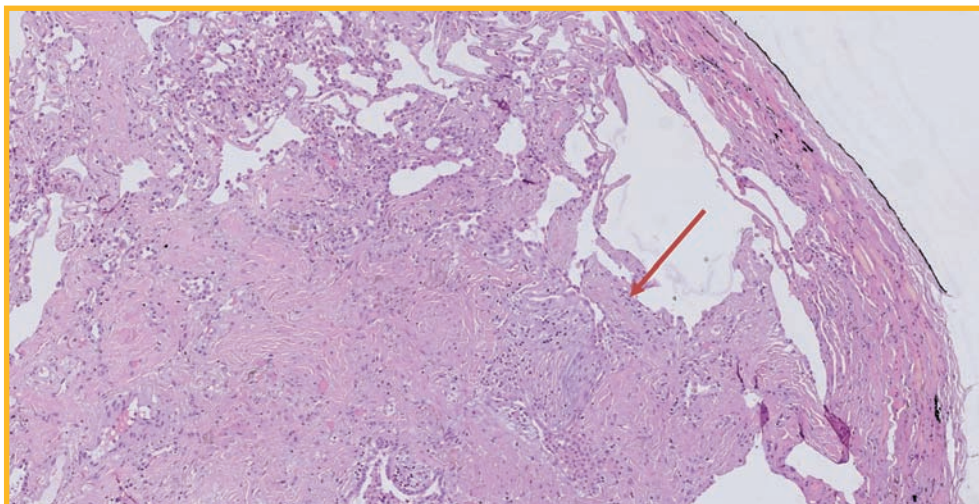


Рис. 3. Очаговый фиброз, представленный малоклеточной коллагенизированной соединительной тканью, единичный фибробластический фокус (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. Focal fibrosis represented by few-celled collagenous connective tissue, single fibroblastic focus (arrow). Hematoxylin and eosin staining

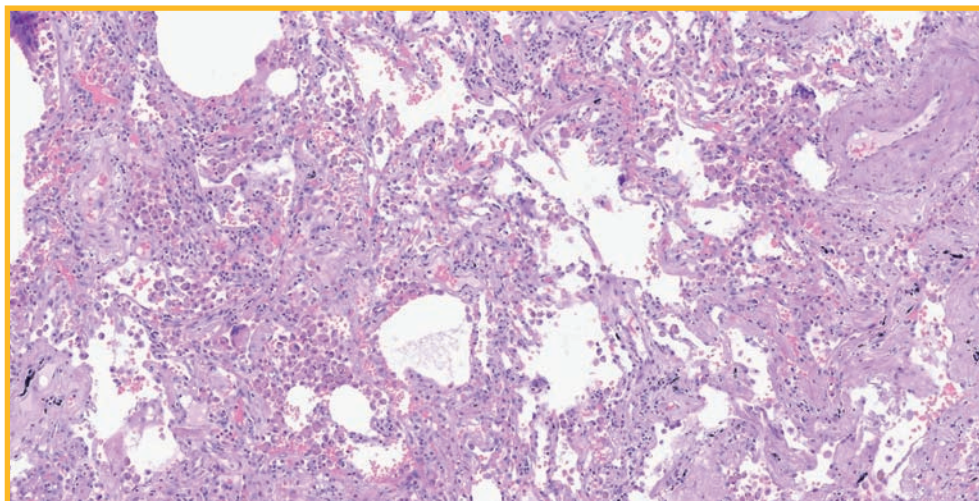


Рис. 4. Скопление пигментированных макрофагов в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 4. Accumulation of pigmented macrophages in the alveoli. Hematoxylin and eosin staining

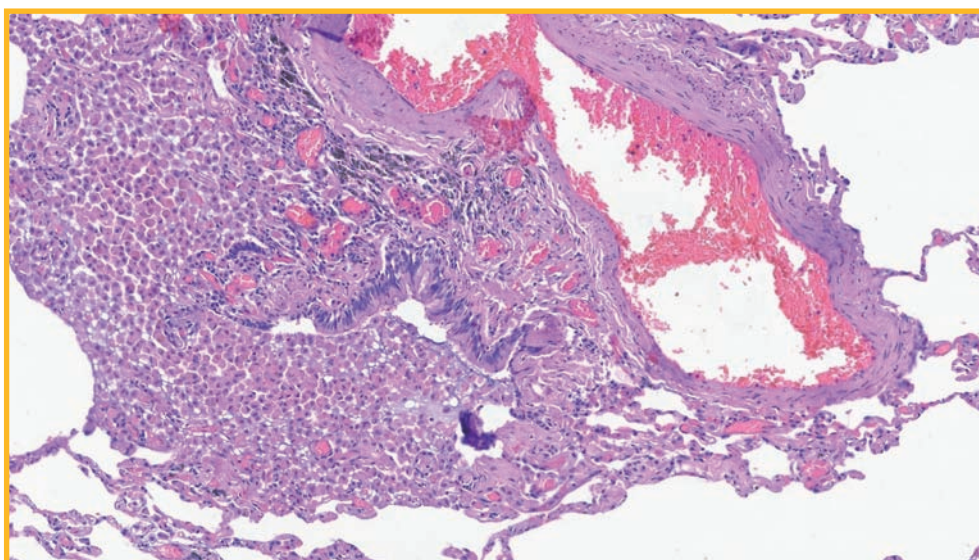


Рис. 5. Пигментированные макрофаги курильщика в респираторной бронхиоле. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 5. Pigmented smoker's macrophages in the respiratory bronchiole. Hematoxylin and eosin staining



Рис. 6. Компьютерная томография, аксиальный срез: смешанная эмфизема, преимущественно в передних верхних отделах легких, локальные ретикулярные изменения в сочетании с эмфиземой в задних кортикальных отделах правого легкого

Figure 6. Computed tomography, axial view: mixed emphysema; predominantly in the upper anterior areas, local reticular attenuations combined with emphysema in the posterior cortical areas of the right lung

«сот» в участках «матового стекла» — у 6 пациентов соответственно, отсутствие эмфиземы / «сот» в верхних долях — у 2.

Таким образом, помимо эмфизематозных изменений, наиболее частыми рентгенологическими признаками являлись полисегментарные участки «матового стекла» и / или ретикулярные изменения, причем была отмечена их асимметрия. При проведении корреляционного анализа установлена зависимость между выявленной рентгенологически эмфиземой и фиброзными изменениями, обнаруженными при гистологическом исследовании ($r = 0,50$), а распространенность рентгенологических признаков, ассоциированных с фиброзом, коррелировала с наличием фибробластических фокусов в стенках бронхиол ($r = 0,51$).

Обсуждение

По данным ранее опубликованных исследований, посвященных ИФСК, были приведены патологические изменения, обнаруженные у пациентов с гистологически верифицированным заболеванием. К ним относятся, помимо малоклеточного плотного коллагенизированного фиброза, сочетающегося с эмфизематозно расширенными альвеолярными пространствами, РБ, участки, подобные десквамативной интерстициальной пневмонии, а также центрилобулярные звездчатые рубцы [12–14]. При анализе материала сделан вывод о том, что фиброз, наблюдаемый в рамках этого заболевания, является закономерным продолжением РБ: длительное воздействие табачного дыма и его компонентов приводит к повреждению респираторных бронхиол, зачастую с образованием фибробластических фокусов. Аналогичного мнения придерживается *H. Popper* (2021), объединяя ИФСК с РБ [15]. Следует вспомнить, что РБ характерен для курящих лиц молодого возраста, тогда как ИФСК раз-

вивается у лиц с продолжительным стажем курения; в представленном исследовании ИК при ИФСК превышал 20 пачко-лет. Таким образом, формируемый фиброз — это конечная стадия длительно текущего РБ. По-видимому, при продолжительном воздействии, что, возможно, связано с механизмами клеточной сенесценции, происходит замещение поврежденных участков фиброзной тканью. Предполагается также, что в процессе образования фиброза участвует механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации [16].

Несмотря на описанную возможность использования криобиопсии при морфологической верификации ИФСК и проведении дифференциальной диагностики с другими интерстициальными заболеваниями [17], мы полагаем, что с учетом мозаичности изменений информативность гистологического анализа биоптатов, полученных с помощью эндоскопических методов, включая криобиопсию, будет существенно ниже, чем при проведении открытой биопсии легкого.

Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что развитие ИФСК наиболее вероятно у лиц с длительным стажем курения — > 20 пачко-лет. Показатели спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ) не являются информативными, у большинства пациентов отсутствуют признаки бронхиальной обструкции. Функциональные методы при диагностике ИФСК, помимо спирометрии, должны включать оценку DL_{CO}. Дисбаланс между относительно сохранными скоростными и объемными показателями и сниженной DL_{CO} указывает, по данным литературы, на вероятность ИФСК. КТ-исследование не всегда позволяет выявить признаки ИФСК. В представленном исследовании признаки эмфиземы были выявлены у 80 % пациентов, а признаки, возможно ассоциированные с фиброзом, — менее чем в 50 % наблюдений. При анализе данных КТ органов грудной клетки следует оценивать сочетание эмфизематозных изменений с уплотнением по типу «матового стекла» и / или ретикулярными изменениями в одних и тех же зонах. Ретикулярные изменения могут указывать на наличие ИФ.

«Золотым стандартом» в диагностике ИФСК является гистологическое исследование. Морфологические признаки ИФСК — сочетание гомогенного фиброза и эмфиземы — тесно связаны с РБ курильщиков и являются стадией прогрессирования этого состояния.

Литература / References

1. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Zanardi C., Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum. Pathol.* 2010; 41 (3): 316–325. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.09.003.
2. Kawabata Y., Hoshi E., Murai K. et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course.

- Histopathology*. 2008; 53 (6): 707–714. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03183.
3. Attili A.K., Kazerooni E.A., Gross B.H. et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical pathologic correlation. *Radiographics*. 2008; 28 (5): 1383–1398. DOI: 10.1148/rg.285075223.
 4. Otani H., Tanaka T., Murata K. et al. Smoking-related interstitial fibrosis combined with pulmonary emphysema: computed tomography-pathologic correlative study using lobectomy specimens. *Int. J. COPD*. 2016; 11: 1521–1532. DOI: 10.2147/COPD.S107938.
 5. Yousem S.A. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod. Pathol.* 2006; 19 (11): 1474–1479. DOI: 10.1038/modpathol.3800671.
 6. Cottin V., Selman S., Inoue Y. et al. Syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (4): e7–41. DOI: 10.1164/rccm.202206-1041ST.
 7. Katzenstein A.L.A. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (10): 882–887. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201338.
 8. El-Kersh K., Perez R.L., Smith J.S., Fraig M. Smoking-related in-terstitial fibrosis (SRIF) and pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013008970. DOI: 10.1136/bcr-2013-008970.
 9. Reddy T.L., Mayo J., Churg A. Respiratory bronchiolitis with fibrosis. High-resolution computed tomography findings and correlation with pathology. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (6): 590–601. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201304-088OC.
 10. Chae K.J., Jin G.Y., Jung H.N. et al. Differentiating smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) from usual interstitial pneumonia (UIP) with emphysema using CT features based on pathologically proven cases. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0162231. DOI: 10.1371/journal.pone.0162231.
 11. Iwasawa T., Takemura T., Ogura T. Smoking-related lung abnormalities on computed tomography images: comparison with pathological findings. *Jpn. J. Radiol.* 2018; 36 (3): 165–180. DOI: 10.1007/s11604-017-0713-0.
 12. Katzenstein A.L.A. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (10): 882–887. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201338.
 13. Flaherty K.R., Fell C., Aubry M.C. et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (3): 594–602. DOI: 10.1183/09031936.00166813.
 14. Wick M.R. Pathologic features of smoking-related lung diseases, with emphasis on smoking-related interstitial fibrosis and a consideration of differential diagnoses. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018; 35 (5): 315–323. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.08.002.
 15. Popper H. Pathology of lung disease. Morphology – pathogenesis – etiology. 2nd Ed. Zurich (Switzerland): Springer; 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-55743-0.
 16. Fabro A.T., Minatel I.O., Rangel M.P. et al. Usual interstitial pneumonia and smoking-related interstitial fibrosis display epithelial to mesenchymal transition in fibroblastic foci. *Respir Med.* 2014; 108 (9): 1377–1386. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.008.
 17. Barata M., Caetano Mota P., Melo N. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in smoking-related interstitial lung diseases. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2020; 37 (4): e2020013. DOI: 10.36141/svdl.v37i4.9934.

Поступила: 05.06.25

Принята к печати: 02.09.25

Received: June 05, 2024

Accepted for publication: September 02, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-код: 9525-9085; Author ID: 429128; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-code: 9525-9085; Author ID: 429128; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Баймаканова Гюльсара Есенгельдиевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделом пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (SPIN-код: 8897-0786; AuthorID: 512881; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Gulsara E. Baimakanova, Doctor of Medicine, Professor of the Pulmonology Department, Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow"; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (SPIN-code: 8897-0786; AuthorID: 512881; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Тараканова Ирина Юрьевна — младший научный сотрудник отдела пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логинава Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 304-30-35 (доб. 4135); e-mail: i.tarakanova@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>)

Irina Yu. Tarakanova, Junior Researcher, Department of Pulmonology, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow "Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow"; tel.: (495) 304-30-35 (edd. 4135); e-mail: i.tarakanova@mknc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>)

Михайличенко Кирилл Юрьевич — научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 651-95-63, доб. 6146; e-mail: kirr.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Kirill Yu. Mikhailichenko, Researcher, Laboratory of Pathological Anatomy, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; (495) 651-95-63 (edd. 6146); e-mail: kirr.mih@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Andrey L. Cherniaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Rus-

sian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary

Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

Участие авторов

Самсонова М.В., Баймаканова Г.Е. — концепция статьи

Самсонова М.В., Черняев А.Л. — написание текста

Тараканова И.Ю., Самсонова М.В., Михайличенко К.Ю. — сбор и обработка материала

Баймаканова Г.Е. — редактирование

Самсонова М.В., Баймаканова Г.Е., Тараканова И.Ю., Михайличенко К.Ю., Черняев А.Л. — утверждение окончательного варианта статьи

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

Authors Contribution

Samsonova M.V., Baimakanova G.E. — concept of the article

Samsonova M.V., Cherniaev A.L. — text writing

Tarakanova I.Yu., Samsonova M.V., Mikhailichenko K.Yu. — collection and processing of the material

Baimakanova G.E. — editing

Samsonova M.V., Baimakanova G.E., Cherniaev A.L., Mikhailichenko K.Yu., Tarakanova I.Yu. — approval of the final version of the article

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

Динамика состояния пациентов с саркоидозом после формирования у них IV лучевой стадии

А.А.Визель¹ ✉, С.Н.Авдеев^{2,3}, И.Ю.Визель¹, Г.Р.Шакирова¹, Л.А.Визель⁴

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская 18, корп. 1

Резюме

Саркоидоз — эпителиоидноклеточный гранулематоз неизвестной этиологии. Течение его варьируется от спонтанной ремиссии до развития фиброза. **Целью** работы являлась оценка субъективного и объективного состояния пациентов с саркоидозом в последующие годы после выявления у них фиброза легочной ткани. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 47$) с саркоидозом при выявлении и в период с момента формирования IV лучевой стадии и позже. **Результаты.** Через 1 год после выявления фиброза 46,3 % пациентов оценивали свое состояние как без динамики, у 39,0 % оно улучшилось, у 12,2 % — ухудшилось, 1 пациент скончался. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) состояние не изменилось у 65,8 %, улучшилось — у 24,5 %, ухудшилось — у 9,7 % пациентов. Показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не изменился у 36,6 %, улучшился — у 39,0 %, ухудшился — у 24,4 % больных. Исходно сатурация < 95 % отмечена у 22,0 % пациентов, через 1 год — у 17,1 %. Через 2–3 года у 22 (53,7 %) пациентов состояние не изменилось, у 9 (22,0 %) — улучшилось, у 10 (24,4 %) — ухудшилось. По данным КТВР у 28 (68,3 %) пациентов состояние не изменилось, у 7 (17,0 %) — улучшилось, у 6 (14,6 %) — ухудшилось. Показатель ФЖЕЛ в 8 (19,5 %) случаях не изменился, в 12 (29,3 %) — улучшился, в 21 (51,2 %) — ухудшился. Показатель насыщения кислородом периферических капилляров (SpO_2) < 95 % исходно отмечен у 6 (14,6 %) пациентов, через 2–3 года — у 11 (26,8 %). Через ≥ 4 года в 10 (62,5 %) случаях состояние не изменилось, в 1 (6,3 %) отмечено улучшение, в 5 (31,3 %) — ухудшение. Результаты КТВР у 12 (75,0 %) больных не изменились, у 4 (25,0 %) — ухудшились. В 3 (18,8 %) случаях динамики ФЖЕЛ не выявлено, в 4 (25,0 %) случаях показатель ФЖЕЛ улучшился, в 9 (56,2 %) — ухудшился. Исходно сатурация < 95 % выявлена у 2 (12,5 %) пациентов, через 4 года — у 6 (37,5 %). Во всех случаях динамика изменений зависела от соблюдения рекомендаций и сопутствующих легочных заболеваний. **Заключение.** У пациентов со сформировавшимся фиброзом в большинстве случаев прогрессия происходит медленно и может зависеть как от правильно выбранной начальной терапии при выявлении, так и от сопутствующих бронхолегочных заболеваний. Дальнейшие исследования логично направить на выработку критериев назначения антифибротической терапии, опыт применения которой при саркоидозе минимален.

Ключевые слова: саркоидоз, фибрирование, прогноз, функция дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Визель А.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Визель Л.А. Динамика состояния пациентов с саркоидозом после формирования у них IV лучевой стадии. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 676–685 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-676-685

The condition of patients with sarcoidosis after their transition to IV X-ray stage

Aleksander A. Vazel¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Irina Yu. Vazel¹, Gylnaz R. Shakirova¹, Leonid A. Vazel⁴

- ¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia
- ² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University” Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Kremlevskaya 18, build. 1, Kazan, 420008, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

Sarcoidosis is an epithelioid cell granulomatosis of unknown etiology. Its course varies from spontaneous remission to the development of fibrosis. **The aim** of the work was to evaluate the subjective and objective state of patients with sarcoidosis in the years following the detection of pulmonary fibrosis. **Methods.** 47 patients with sarcoidosis were examined at detection, during the transition to stage IV, and later. **Results.** One year after the detection of fibrosis, 46.3% of patients assessed their condition as unchanged, 39.0% as improved, and 12.2% as worsened. One patient died. HRCT did not change in 65.8%, improved in 24.5%, and worsened in 9.7%. FVC did not change in 36.6%, improved in 39.0%, and worsened in 24.4%. 22.0% of patients had saturation < 95% at baseline, and 17.1% after one year. After 2 – 3 years, the condition did not change in 53.7%, improved in 22.0%, and worsened in 24.4%. HRCT did not change in 28 (68.3%), improved in 7 (17.0%), and worsened in 6 (14.6 %). FVC did not change in 8 (19.5%), improved in 12 (29.3%), and worsened in 21 (51.2%). SpO₂ was < 95% in 6 (14.6%) patients at baseline and in 11 (26.8%) after 2 – 3 years. After ≥ 4 years, the condition remained unchanged in 10 (62.5%), improved in 1 (6.3%), and worsened in 5 (31.3%). HRCT remained unchanged in 12 (75.0%) and worsened in 4 (25.0%). FVC did not change in 3 (18.8%), improved in 4 (25.0%), and worsened in 9 (56.2%). Saturation was < 95% in 2 (12.5%) at baseline and in 6 (37.5%) after 4 years. In all cases, the changes depended on compliance with the doctor's recommendations and concomitant pulmonary diseases. **Conclusion.** Sarcoidosis progresses slowly in most patients with established fibrosis and may depend on both the correct initial therapy upon detection and concomitant bronchopulmonary diseases. We believe that further research should be directed towards developing criteria for prescribing antifibrotic therapy, the experience of using which in sarcoidosis is minimal.

Key words: sarcoidosis, fibrosis, prognosis, respiratory function

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

© Vizel A.A. et al., 2025

For citation: Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu., Shakirova G.R., Vizel L.A. The condition of patients with sarcoidosis after their transition to IV X-ray stage. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 676–685 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-676-685

Саркоидоз — мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидноклеточных гранул в различных органах, особенно в легких и лимфатических узлах средостения и корней легких. Его клиническое течение и проявления непредсказуемы, ≥ ⅔ пациентов имеют спонтанную ремиссию (полное разрешение процесса спустя ≥ 1 год), но примерно у 20 % пациентов болезнь имеет хроническое течение у части из них развивается легочный фиброз (ЛФ) [1]. В 2022 г. впервые в России были согласованы экспертами и одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации и стандарты по ведению больных саркоидозом [2]. Перспективность изучения фиброза при саркоидозе связана с появлением новых антифибротических лекарственных препаратов (нинтеданиб, пирфенидон, бов-гиалуронидаза и т. п.). Однако данные есть только по нинтеданибу: в рандомизированном клиническом исследовании пациентов ($n = 12$) с саркоидозом, 4 из которых получали препарат, значимого результата не достигнуто. Рекомендации по применению антифибротических средств основаны на обобщенных данных пациентов с прогрессирующим ЛФ при разных заболеваниях [3]. В то же время достигнуто Дельфийское соглашение о наличии 4 вариантов фибрирования по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) при саркоидозе [4]. По результатам анализа данных КТВР пациентов с фибрирующим саркоидозом, проведенного отечественными авторами, показано, что чаще всего встречался т. н. тип А — с бронхоцентрической ретикуляцией и рыхлой сетчатой структурой легочного рисунка, при этом в отличие от идиопатического ЛФ, эти изменения чаще встречались в средних и верхних отделах легких [5]. Очевидно, что наиболее значимо изучение прогрессирующего течения саркоидоза, на которое должна быть направлена терапия.

Целью работы явилась оценка функции дыхания и изменений по данным КТВР у пациентов с саркоидозом в последующие годы после выявления у них фиброза легочной ткани.

Материал и методы

Проведено неинтервенционное ретроспективное наблюдательное исследование, одобренное Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценивались данные наблюдения за больными с саркоидозом, обратившимися к пульмонологу лечебно-профилактического учреждения III уровня. Из базы данных ($n = 2\,626$) были отобраны 47 (1,8 %) пациентов, у которых развился ЛФ и имелись данные дальнейшего наблюдения после перехода процесса в IV лучевую стадию.

Были оценены общее состояние пациентов и субъективная оценка изменения состояния, параметры спирографии — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ %, сатурация, измеренная при помощи пальцевого пульсоксиметра (SpO₂), а также параметры КТВР. Во всех случаях качество записи спирограмм и видеозаписи КТВР контролировалось лично авторами представленного исследования.

Первичная база данных формировалась с помощью оригинальной программы *SarcoQ* [6], затем данные были извлечены и сохранены во вторичной базе данных в программе SPSS-18 (IBM, США), в которой массивы были проверены на нормальность (Колмогорова—Смирнова, Z_{K-C}), рассчитаны средние, ошибка средней и стандартное отклонение. Значимость

изменений оценена по критерию Стьюдента для парно связанных вариантов. Был также использован расчет медиан с межквартильным интервалом, критерия χ^2 Пирсона, а для малых выборок – точного критерия Фишера (ТКФ).

Результаты

Общая характеристика пациентов. Обследованы пациенты ($n = 47$: 21 (44,7 %) мужчина, 26 (55,3 %) женщин) при первом обращении к пульмонологу, затем на визите, при котором впервые была установлена IV лучевая стадия (фиброз), а затем – на момент последнего обращения к пульмонологу в период после формирования у пациента фиброза.

На момент первого обращения к врачу и выявления саркоидоза установлены следующие стадии заболевания:

- I – у 4 (8,5 %);
- II – у 29 (61,7 %);
- III – у 6 (12,8 %);
- IV – у 8 (17,0 %) пациентов;
- у 3 (6,4 %) больных отмечен синдром Лефгрена.

Медиана времени от выявления до обращения к пульмонологу составила 1 (1; 5) год.

На момент первого обращения к пульмонологу установлены следующие стадии заболевания:

- I – у 2 (4,3 %);
- II – у 22 (46,8 %);

- III – у 7 (14,9 %);
- IV – у 16 (34,0 %) пациентов;
- у 2 (4,3 %) больных установлен синдром Лефгрена
- у 35 (74,5 %) пациентов диагноз был подтвержден по результатам биопсии.

Средний возраст при выявлении составлял $48,32 \pm 1,88$ (12,88) года. У 8 (17 %) пациентов наблюдалась сопутствующая обструктивная патология (бронхиальная астма (БА) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)).

Показатель ФЖЕЛ составлял $73,7 \pm 3,5$ (24,2) %_{дож.}, $ОФВ_1 - 70,2 \pm 3,4$ (23,4) %_{дож.}, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ - 77,9 \pm 1,9$ (13,5) %. У 28 (59,6 %) больных ФЖЕЛ была < 80 %_{дож.}, соотношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % отмечено у 11 (23,4 %) пациентов.

Для определения роли влияния собственно саркоидоза на функцию дыхания из обработки были исключены пациенты с сопутствующими обструктивными заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ, БА), у остальных пациентов показатель $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % отмечен у 6 (15,0 %), в т. ч. у 5 (71,4 %) больных с наличием обструктивной патологии.

Распределение больных саркоидозом ($n = 47$) по возрасту на момент обращения к пульмонологу представлено на рис. 1.

У всех обследованных пациентов стадия заболевания повысилась до IV. На этот момент средний возраст составлял $50,85 \pm 1,83$ (12,54) года. Медиана времени от выявления до формирования фиброза со-

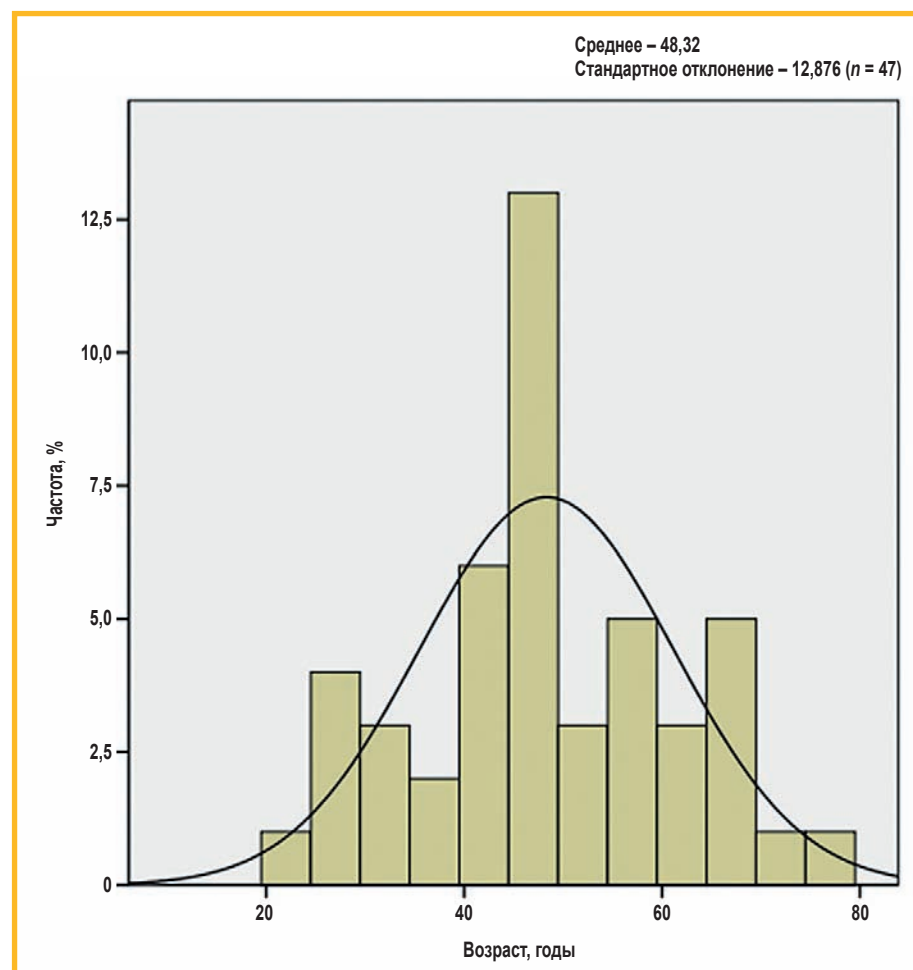


Рис. 1. Распределение больных саркоидозом ($n = 47$) по возрасту на момент обращения к пульмонологу. Статистика $Z_{\text{к-с}} = 0,724$; $p = 0,671$
Figure 1. Distribution of patients with sarcoidosis by age ($n = 47$) at their first visit to pulmonologist. $Z_{\text{к-с}}$ statistics = 0.724; $p = 0.671$

ставила 5 (2; 7) лет. При этом КТВР-изменения были неоднородными (рис. 2).

Данные пациентов на момент выявления у них впервые признаков фиброза легких представлены в табл. 1.

Полученные данные были проанализированы при дальнейшем наблюдении.

Оценка данных через 1 год

Параметры спирометрии и сатурации через 1 год после выявления ЛФ были оценены у 41 пациента. Сопутствующие обструктивные заболевания (БА, ХОБЛ) выявлены у 6 (14,6 %) пациентов. Субъективная оценка своего состояния пациентами оценивалась следующим образом:

- без динамики — 19 (46,3 %) случаев;
- 16 (39,0 %) — улучшение;
- 5 (12,2 %) — ухудшение;
- 1 (2,4 %) пациент скончался.

Рентгенологическая оценка по результатам КТВР:

- без динамики — 27 (65,8 %) случаев;
- 10 (24,5 %) — улучшение;
- 4 (9,7 %) — ухудшение.

Оценка динамики ФЖЕЛ:

- без динамики — 15 (36,6 %) случаев;
- 16 (39,0 %) — улучшение;
- 10 (24,4 %) — ухудшение.

В табл. 2 отражена динамика функциональных данных, согласно которой динамика была неоднородной. Ухудшения средних значений $ОФВ_1$ и сатурации не произошло. Средние показатели ФЖЕЛ стали выше, а соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ — ниже.

Таким образом, показатель ФЖЕЛ $< 80 \%$ ^{долж.} отмечен у 30 (73,2 %) пациентов, а через 1 год — у 22 (53,7 %), т. е. ФЖЕЛ стала несколько лучше. Среди пациентов с сопутствующими обструктивными заболеваниями снижение ФЖЕЛ $< 80 \%$ отмечено у 3 (50 %) больных и не изменилось через 1 год, а без обструктивных заболеваний — у 27 (77,1 %) и 19 (54,3 %) пациентов соответственно.

Значение соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ установлено у 12 (29,3 %) и 13 (31,7 %) больных соответственно. После исключения пациентов с обструктивной патологией показатель $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ без нарастания в обеих точках наблюдения отмечен у 8 (22,9 %) пациентов. Сатурация $< 95 \%$ исходно была отмечена у 9 (22,0 %), а через 1 год — у 7 (17,1 %) пациентов.

При оценке терапии пациентов, у которых развился ЛФ, показано, что на момент перехода в стадию IV лечение изначально соответствовало федеральным клиническим рекомендациям только у 9 (22 %) больных. Преднизолон на этих сроках наблюдения с интервалом в 1 год получали 11 (26,8 %) и 12 (29,3 %) пациентов соответственно. В этот период метотрексат получали 2 (4,8 %) пациента. Витамин Е получали 40 (97,6 %), пентоксифиллин — 27 (65,9 %), 14 (34,1 %) пациентам были назначены высокие дозы N-ацетилцистеина.

Снижение ФЖЕЛ произошло у 3 из 4 пациентов, у которых через 1 год отмечена отрицательная КТВР-динамика. Снижение ФЖЕЛ произошло у 10 пациентов, но только у 3 из них одновременно отмечено ухудшение по данным КТВР. Среди этих 3 пациентов, у которых через 1 год ухудшились и ФЖЕЛ, и КТВР,

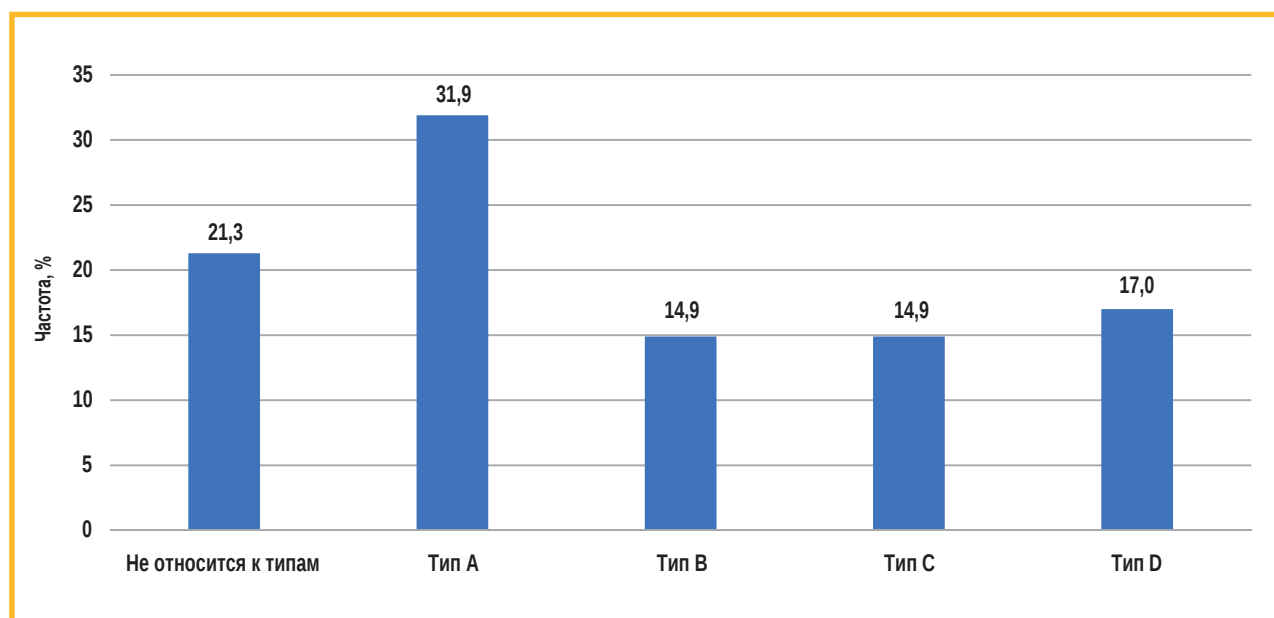


Рис. 2. Частота различных типов фиброзирующего саркоидоза в соответствии с Дельфийским соглашением ($n = 47$), где тип А — изображение на уровне карины с двусторонней бронхоцентрической ретикуляцией; В — более обширная симметричная бронхоцентрическая сетчатость и «сотовое легкое»; С — фиброзно-полостное поражение, в т. ч. с признаками мицетомы; D — плотные двусторонние бронхоцентрические массы, создающие картину прогрессирующего массивного фиброза в сочетании с мелкими очагами [4]

Figure 2. Frequency of different types of fibrosing sarcoidosis according to the Delphi agreement ($n = 47$), where type A is an image at the level of the carina with bilateral bronchocentric reticulation; B is a more extensive symmetrical bronchocentric reticulation and “honeycomb lung”; C is a fibrous-cavitary lesion, including with signs of mycetoma; D refers to dense bilateral bronchocentric masses creating a picture of progressive massive fibrosis in combination with small foci [4]

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, при первом выявлении фиброза легких (n = 47)

Table 1

Characteristics of patients included in the study at detection of pulmonary fibrosis (n = 47)

Параметр	Показатель
Саркоидоз периферический лимфатических узлов, n (%)	3 (6,4)
Саркоидоз кожи, n (%)	7 (14,9)
Спленомегалия / очаги в селезенке, n (%)	11 (23,4)
Гепатомегалия, n (%)	6 (12,8)
Гиперкальциемия, n (%)	4 (8,5)
Гиперкальцийурия, n (%)	3 (6,4)
Активность АПФ > 70 ед., n (%)	3 (6,4)
Возраст, годы	50,85 ± 1,83 (12,53)
Индекс массы тела, кг / м ² , n (%):	25,95 ± 0,76 (5,20)
• < 18,5	5 (10,6)
• 18,5–24,99	17 (36,2)
• ≥ 25,0	25 (53,2)
Статус курения, n (%):	
• не курил никогда	34 (72,3)
• курил ранее и бросил	11 (23,5)
• курит, стаж ≤ 5 лет	1 (2,1)
• курит, стаж > 5 лет	1 (2,1)
АПФ, % _{долж.}	70,9 ± 3,2 (21,8) %
ОФВ ₁ , % _{долж.}	64,6 ± 2,9 (20,5) %
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	75,5 ± 2,1 (14,2) %
Доля ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 70 %, n (%):	
• в целом по группе	15 (31,9)
• после исключения БА и ХОБЛ	10 (25,6)
• с сопутствующими БА и ХОБЛ	5 (62,5)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
• БА и / или ХОБЛ	8 (17,0)
• гипертоническая болезнь	19 (40,4)
• сахарный диабет 2-го типа	5 (10,6)
• различные проявления аллергии	23 (48,9)

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

только 1 пациент получал преднизолон, всем назначался витамин Е. Начальная терапия у 1 больного соответствовала клиническим рекомендациям, у 2 больных – не соответствовала.

Оценка данных через 2–3 года

Параметры спирометрии и сатурации через 2 и 3 года после выявления ЛФ были объединены в одну группу и оценены у 41 пациента. Сопутствующие бронхообструктивные заболевания выявлены у 9 (22 %) пациентов.

Субъективная оценка своего состояния пациентами выглядела следующим образом:

- без динамики – 22 (53,7 %);
- улучшение – 9 (22,0 %);
- ухудшение – 10 (24,4 %) случаев.

Рентгенологическая оценка по результатам КТВР:

- без динамики – 28 (68,3 %);
- улучшение – 7 (17,0 %);
- ухудшение – 6 (14,6 %) случаев.

Оценка динамики ФЖЕЛ:

- без динамики – 8 (19,5 %);
- улучшение – 12 (29,3 %);
- ухудшение – 21 (51,2 %) случаев.

В табл. 3 отражена динамика функциональных данных, согласно которой значимого ухудшения ФЖЕЛ не произошло, однако показатели ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и SpO₂ значимо снизились. Показатель ФЖЕЛ < 80 %_{долж.} исходно и через 2–3 года отмечен у 28 (68,3 %) пациентов, в отсутствие сопутствующих обструктивных заболеваний – у 25 (78,1 %) и 22 (68,8 %), а при их наличии – у 3 (33,3 %) и 6 (66,7 %) больных соответственно. Соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % отмечено у 10 (24,4 %) и 10 (24,4 %) пациентов соответственно. После исключения пациентов с обструктивной патологией значение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % выявлено в 5 (15,6 %) и 3 (9,4 %) случаях. SpO₂ < 95 % исходно отмечено у 6 (14,6 %), а через 2–3 года у 11 (26,8 %) пациентов ($\chi^2 = 1,86$; ТКФ = 0,276). Малое число наблюдений не позволило достичь статистической значимости.

На момент перехода в стадию IV терапия пациентов с ЛФ изначально соответствовала федеральным клиническим рекомендациям только у 12 (29,3 %) пациентов. Преднизолон на этих сроках наблюдения с интервалом в 2–3 года получали 11 (26,8 %) и 16 (39,0 %), метотрексат – 4 (9,7 %) и 8 (19,5 %), витамин Е – 36 (87,8 %) и 39 (95,1 %), пентоксифиллин – 20 (65,9 %) и 9 (22 %); высокие дозы N-ацетилцистеина были назначены 12 (34,1 %) и 4 (9,8 %) пациентам соответственно.

У всех 6 пациентов с отрицательной динамикой по данным КТВР также отмечено снижение ФЖЕЛ. У 21 пациента произошло снижение ФЖЕЛ, у 6 (28,6 %) из них результаты КТВР стали хуже, у 13 (61,9 %) динамика оставалась стабильной, у 2 (9,6 %) – стала положительной.

Из 6 пациентов, у которых после выявления ЛФ ухудшилась КТВР-картина и снизилась ФЖЕЛ, в период последующего наблюдения 3 (50 %) получали преднизолон, 2 – пентоксифиллин, все получали витамин Е. Препараты 2-го ряда и N-ацетилцистеин не получал никто. У 3 из 6 пациентов отмечено нарастание фиброзных изменений по данным КТВР, у 2 – интерстициальные изменения, у 1 – нарастание активного процесса с дальнейшим увеличением внутригрудных лимфатических узлов.

Оценка данных через ≥ 4 года

Параметры спирометрии и сатурации через ≥ 4 года после выявления ЛФ были объединены в одну группу

Таблица 2
 Параметры спирометрии при выявлении фиброза легких и через 1 год (n = 41)

Table 2
 Spirometry parameters at detection of pulmonary fibrosis and after 1 year (n = 41)

Параметр	Время исследования	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
ФЖЕЛ, л	Исходно	2,6310	1,11556	0,17422	0,015
	Через 1 год	2,7900	1,12195	0,17522	
ОФВ ₁ , л	Исходно	1,9637	0,89999	0,14055	0,318
	Через 1 год	1,9998	0,87882	0,13725	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	Исходно	76,0373	13,72722	2,14383	0,017
	Через 1 год	73,4654	15,54427	2,42761	
SpO ₂ , %	Исходно	95,805	2,1239	0,4848	0,857
	Через 1 год	95,585	3,64992	0,57002	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; SpO₂ – насыщение кислородом периферических капилляров.

Таблица 3
 Параметры спирометрии при выявлении фиброза легких и через 2–3 года (n = 41)

Table 3
 Spirometry parameters at detection of pulmonary fibrosis and after 2 – 3 years (n = 41)

Параметр	Время исследования	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
ФЖЕЛ, л	Исходно	2,6598	0,96560	0,15080	0,241
	Через 2–3 года	2,5871	0,92852	0,14501	
ОФВ ₁ , л	Исходно	2,0498	0,87157	0,13612	0,004
	Через 2–3 года	1,9141	0,82082	0,12819	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	Исходно	78,116	14,5918	2,2789	0,001
	Через 2–3 года	74,661	15,0472	2,3500	
SpO ₂ , %	Исходно	96,146	1,7257	0,2695	0,015
	Через 2–3 года	95,488	2,3143	0,3614	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO₂ – насыщение кислородом периферических капилляров.

и оценены у 16 пациентов. У 5 (31,3 %) пациентов выявлены сопутствующие бронхообструктивные заболевания.

Субъективная оценка своего состояния пациентами в конечной точке наблюдения оценивалась следующим образом:

- без динамики – 10 (62,5 %);
- улучшение – 1 (6,3 %);
- ухудшение – 5 (31,3 %) случаев.

Рентгенологическая оценка по результатам КТВР:

- без динамики – 12 (75,0 %);
- ухудшение – 4 (25,0 %) случая.

Оценка динамики ФЖЕЛ:

- без динамики – 3 (18,8 %);
- улучшение – 4 (25,0 %);
- ухудшение – 9 (56,2 %) случаев.

В табл. 4 отражена динамика функциональных данных, согласно которой значимого ухудшения ФЖЕЛ не произошло, однако, как и на более ранних сроках, показатели ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и сатурации значимо снизились. Показатель ФЖЕЛ < 80 %^{долж.} отмечен у 11 (68,8 %) пациентов, а через ≥ 4 года – у 12 (75,0 %) больных, среди лиц без обструктивной патологии – у 10 (90,9 %) и 9 (81,8 %), а при ее на-

личии – у 1 (20,0 %) и 3 (60,0 %) больных соответственно.

Показатель ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % отмечен у 6 (37,5 %) и 8 (50,0 %) соответственно, а после исключения пациентов с обструктивной патологией – у 3 (27,3 %) пациентов в обеих точках исследования. Исходно SpO₂ < 95 % выявлено у 2 (12,5 %) пациентов, а через ≥ 4 года – у 6 (37,5 %) ($\chi^2 = 2,67$; ТКФ = 0,220).

В обеих точках наблюдения ОФВ₁ < 80 % выявлен у 14 (87,5 %) пациентов.

При оценке терапии пациентов, у которых развился ЛФ, показано, что на момент перехода саркоидоза в стадию IV только у 3 (18,8 %) лечение изначально соответствовало федеральным клиническим рекомендациям. Преднизолон на этих сроках наблюдения с интервалом в ≥ 4 года получали 6 (37,5 %) и 8 (50,0 %) больных соответственно. В этот период метотрексат получали 1 (6,3 %) и 1 (6,3 %), лефлуномид – 0 и 2 (12,5 %), витамин Е – 13 (81,2 %) и 14 (87,5 %), пентоксифиллин – 7 (43,8 %) и 2 (12,6 %) пациента соответственно. Высокие дозы N-ацетилцистеина были назначены 4 (25,0 %), затем – 2 (12,5 %) пациентам.

Из 4 пациентов с отрицательной динамикой по данным КТВР снижение ФЖЕЛ отмечено

Таблица 4
 Параметры спирометрии при выявлении фиброза легких и через 4 года и более (n = 16)

Figure 4
 Spirometry parameters at detection of pulmonary fibrosis and after 4 years or more (n = 16)

Параметр	Время исследования	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
ФЖЕЛ, л	Исходно	2,7294	0,84415	0,21104	0,216
	Через ≥ 4 года	2,6037	0,92409	0,23102	
ОФВ ₁ , л	Исходно	2,0112	0,78242	0,19561	0,0001
	Через ≥ 4 года	1,7313	0,77760	0,19440	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	Исходно	74,901	16,4379	4,1095	0,004
	Через ≥ 4 года	68,103	16,1715	4,0429	
SpO ₂ , %	Исходно	96,250	1,6931	0,4233	0,004
	Через ≥ 4 года	95,194	2,3274	0,5818	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO₂ – насыщение кислородом периферических капилляров.

у 3. У 9 пациентов произошло снижение ФЖЕЛ, у 3 (33,3 %) из них динамика по данным КТВР стала хуже, у 6 (66,7 %) – оставалась стабильной, положительной динамики не выявлено ни у кого.

После выявления ЛФ динамика по данным КТВР ухудшилась, а ФЖЕЛ снизилась у 3 пациентов. В период последующего наблюдения преднизолон получали все 100 % пациентов, витамин Е – 2 больных. Препараты 2-го ряда и N-ацетилцистеин не получал никто. Нарастание фиброзных изменений по данным КТВР отмечено у 2 из этих 3 пациентов, интерстициальные изменения и релаксация левого купола диафрагмы – у 1.

Сравнительный графический анализ частоты снижения соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % представлен на рис. 3. Наглядно видна зависимость выявляемых обструктивных нарушений при фиброзирующем саркоидозе от сопутствующих бронхообструктивных заболеваний.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с момента перехода в стадию IV прогрессия происходила медленно и неоднородно. В течение 1-го года наблюдения зафиксирован только 1 летальный исход. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых на основании результатов КТ органов грудной клетки и позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с КТ фиброзный саркоидоз разделялся на активный прогрессирующий ЛФ и неактивную, «выгоревшую» болезнь [7]. Отмечено, что разумный и обоснованный подход позволит провести объективный выбор пациентов для антифибротической терапии. Отсутствие эффектов всех 3 уровней противовоспалительного лечения должно быть доказано в ходе 3–6-месячного исследования. Число пациентов, соответствующих этим критериям при саркоидозе, вероятно, будет минимальным [8]. По данным ретроспектив-

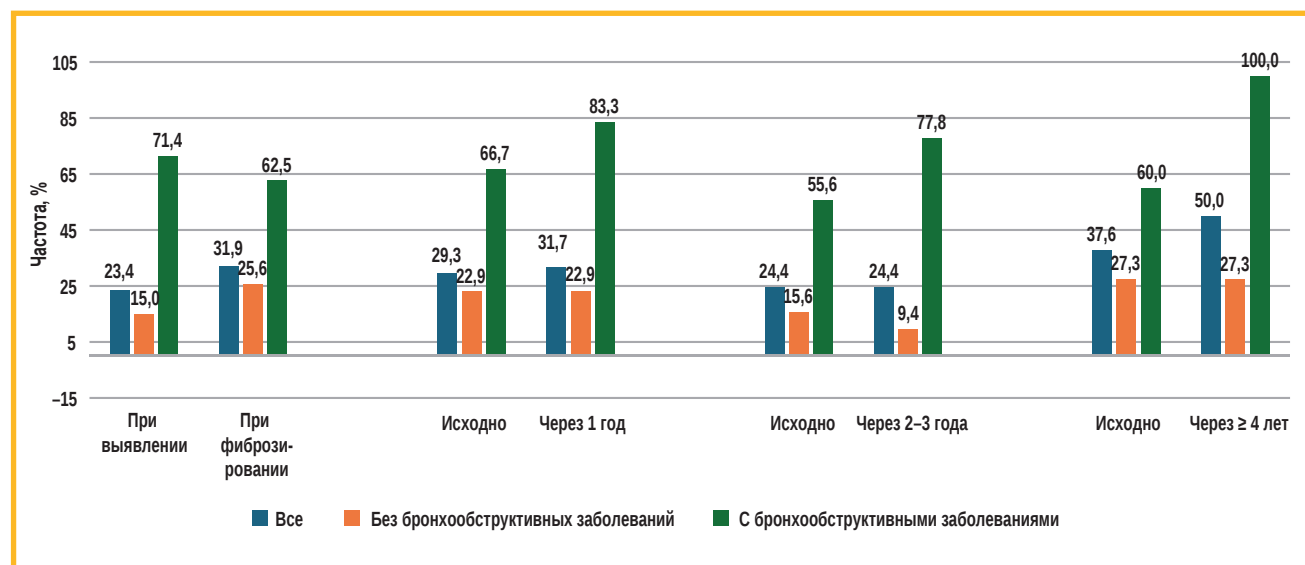


Рис. 3. Частота снижения показателя соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких < 70 % у пациентов с саркоидозом при обращении к пульмонологу, при развитии фиброза и на разных сроках после развития фиброза

Figure 3. Frequency of decrease in the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity of the lungs < 70% in patients with sarcoidosis at the first visit to pulmonologist, during the development of fibrosis, and at different times afterwards

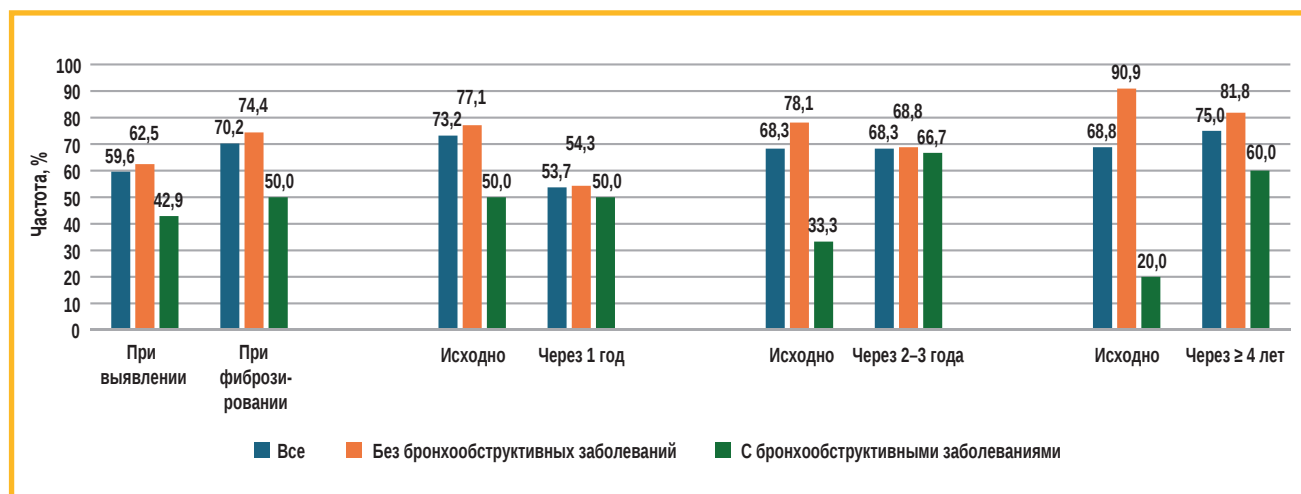


Рис. 4. Частота снижения форсированной жизненной емкости легких $< 80\%$ у пациентов с саркоидозом при обращении к пульмонологу, при развитии фиброза и на разных сроках после развития фиброза

Figure 4. Frequency of decrease in forced vital capacity $< 80\%$ predicted in patients with sarcoidosis at the first visit to pulmonologist, during the development of fibrosis, and at different times afterwards

ного анализа ведения этих пациентов в период выявления показано его соответствие отечественным и международным клиническим рекомендациям, в которых предполагаются наблюдение и оценка динамики до назначения глюкокортикостероидов (ГКС), назначение ГКС при значимом ухудшении состояния, применение ежедневной начальной дозы ГКС ≥ 20 –40 мг со снижением и продолжительности лечения ≥ 12 мес., не чаще, чем в 29 % случаев. Эти положения были сформулированы еще в 1999 г. в первом всемирном согласительном документе [9] и обоснованы *M. Judson* естественным течением саркоидоза [10]. Отмечено также, что возможны рецидивы после применения ГКС. По данным проведенной работы показано, что в этой ситуации лучше сразу переходить на препараты второго ряда, в частности метотрексат, при этом шанс благоприятного исхода увеличивается в 15 раз [11].

Тема заболеваний с прогрессирующим фиброзом широко дискутируется. Так, учеными экспертного уровня отмечено, что степень КТ-изменений можно рассматривать как опорную точку, относительно которой определяется оптимальная оценка потери функции легких, которая, в свою очередь, остается эталонным стандартом для количественной оценки тяжести состояния при фиброзирующем легочном заболевании. В отличие от разработчиков клинических исследований, опирающихся на показатель ФЖЕЛ, экспертами отмечено, что кардиопульмональный индекс имел самую сильную корреляцию со степенью фиброза и был единственным среди переменных функции внешнего дыхания, также в многофакторных моделях кардиопульмональный индекс независимо и сильно предсказывал смертность. Напротив, плохие результаты как в корреляции с оценками степени фиброза, так и в многофакторной прогностической оценке показаны при использовании значения ФЖЕЛ, широко применяемого для оценки тяжести интерстициальных заболеваний легких для обоснования назначения и оценки эффективности

антифибротической терапии [12]. Саркоидоз остается сложным заболеванием для точного прогнозирования его течения. Примером служит недавно опубликованная работа, не связанная с фиброзом, по результатам которой показано, что через 2 года у 69,8 % пациентов со случайно выявленным бессимптомным саркоидозом даже при повышенном уровне активности ангиотензинпревращающего фермента выявлены рентгенологические доказательства регресса заболевания, а у 30,2 % — рентгенологические доказательства стабильности. Все пациенты оставались бессимптомными, терапевтического вмешательства в течение периода исследования не требовалось [13]. По данным 3-летнего наблюдения за функцией дыхания у пациентов с саркоидозом и при сопоставлении с данными литературы показано, что функция легких и визуализация органов грудной клетки в некоторых исследованиях тесно связаны, тогда как в других несоответствие между ними наблюдалось в 50 % случаев. Рестриктивный фенотип имел значительно большее влияние на снижение функции легких в динамике, что связывалось с необратимым фиброзом, и это рубцевание приводило к потере значимости прогнозируемой скорости изменения ФЖЕЛ (%) и отсутствию улучшения с течением времени [14]. Ранее среди больных с фиброзирующим саркоидозом установлен ограничительный или смешанный фенотип нарушений функции внешнего дыхания, формировавшийся в течение 10 лет, при этом у представителей негроидной расы прогноз был хуже [15]. В представленной работе показана значимость сопутствующих обструктивных заболеваний органов дыхания, при которых более чем в 2 раза увеличивалась частота снижения ФЖЕЛ через 2–3 года и ≥ 4 лет наблюдения. Среди этих пациентов доля лиц со сниженным показателем ОФВ₁ / ФЖЕЛ достигала 100 % спустя 4 года наблюдения, тогда как без этой коморбидности — только в 27,3 % случаев. Нарастания обструкции после выявления ЛФ не отмечено на всех 3 контрольных сроках оценки состояния при отсутствии обструктивной сопутствующей

патологии. Это согласуется с данными упомянутого выше исследования с участием больных саркоидозом легких ($n = 602$), по результатам которого было доказано негативное влияние фактора курения, приводящего к комбинированному фенотипу нарушений функции дыхания и снижению диффузионной способности легких по монооксиду углерода [15].

Заключение

Показано, что у пациентов со сформировавшимся фиброзом в большинстве случаев прогрессия происходит медленно и может зависеть как от правильно выбранной начальной терапии при выявлении, так и сопутствующих бронхолегочных заболеваний. Не умаляя значимости прогрессирующих и инвалидизирующих форм фиброзирующего саркоидоза, признанных международным Дельфийским соглашением, в качестве направления дальнейших исследований логично выбрать выработку критериев назначения антифибротической терапии, опыт применения которой при саркоидозе минимален.

Литература

- Cocconcelli E., Bernardinello N., Castelli G. et al. Molecular mechanism in the development of pulmonary fibrosis in patients with sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10767. DOI: 10.3390/ijms241310767.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
- Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (6): 1040–1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
- Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
- Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю. и др. Фиброзирующий легочный саркоидоз: клиническая характеристика и фенотипы, основанные на компьютерной томографии. *Вестник современной клинической медицины.* 2024; 17 (5): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16.
- Визель Л.А., Визель А.А., Визель И.Ю. и др. Программа SarcoQ (СаркоКью). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2025610517 Российская Федерация. 2025. Доступно на: <https://onlinepatent.ru/software/2025610517/>
- Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023.
- Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1445923. DOI: 10.3389/fphar.2024.1445923.
- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (10): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.013.
- Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю. и др. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология.* 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644.
- Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2024; 21 (2): 204–205. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202311-954ED.
- Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M. et al. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis. *Diagnostics.* 2024; 14 (3): 237. DOI: 10.3390/diagnostics14030237.
- Sharp M., Psoter K.J., Mustafa A.M. et al. Pulmonary sarcoidosis: differences in lung function change over time. *Thorax.* 2024; 79 (11): 1033–1039. DOI: 10.1136/thorax-2023-221309.
- Sharp M., Psoter K.J., Balasubramanian A. et al. Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: role of race and sex differences. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (1): 30–37. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202204-328OC.

Поступила: 24.02.25

Принята к печати: 23.05.25

References

- Cocconcelli E., Bernardinello N., Castelli G. et al. Molecular mechanism in the development of pulmonary fibrosis in patients with sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10767. DOI: 10.3390/ijms241310767.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (6): 806–833. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian).
- Ghazipura M., Mammen M.J., Herman D.D. et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022; 19 (6): 1040–1049. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC.
- Desai S.R., Sivarasan N., Johansson K.A. et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2024; 12 (5): 409–418. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00267-9.
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu. et al. [Fibrosing pulmonary sarcoidosis: clinical characteristics and phenotypes based on computed tomography]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2024; 17 (5): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).7-16 (in Russian).
- Vizel L.A., Vizel A.A., Vizel I.Yu. et al. [SarcoQ program]. Software patent No.2025610517 Russian Federation. 2025. Available at: <https://onlinepatent.ru/software/2025610517/> (in Russian).
- Bandyopadhyay D., Mirsaeidi M.S. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023.
- Bączek K., Piotrowski W.J. Lung fibrosis in sarcoidosis. Is there a place for antifibrotics? *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1445923. DOI: 10.3389/fphar.2024.1445923.
- Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG. Statement on sarcoidosis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Judson M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (10): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.01.013.
- Vizel A.A., Avdeev S.N., Vizel I.Yu. et al. [Course of sarcoidosis in patients treated with systemic corticosteroids]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (5): 634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644 (in Russian).
- Wells A.U., Walsh S.L.F. Quantifying fibrosis in fibrotic lung disease: a good human plus a machine is the best combination? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2024; 21 (2): 204–205. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202311-954ED.
- Thomas-Orogan O., Barratt S.L., Zafran M. et al. A retrospective analysis of 2-year follow-up of patients with incidental findings of sarcoidosis. *Diagnostics.* 2024; 14 (3): 237. DOI: 10.3390/diagnostics14030237.
- Sharp M., Psoter K.J., Mustafa A.M. et al. Pulmonary sarcoidosis: differences in lung function change over time. *Thorax.* 2024; 79 (11): 1033–1039. DOI: 10.1136/thorax-2023-221309.
- Sharp M., Psoter K.J., Balasubramanian A. et al. Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: role of race and sex differences. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (1): 30–37. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202204-328OC.

Received: February 24, 2025

Accepted for publication: May 23, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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

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

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

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

Визель Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор Российской академии естественных наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: tatpulmo@mail.ru (SPIN-код: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Irina Yu. Vizel, Doctor of Medicine, Professor, Russian Academy of Natural Sciences, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: tatpulmo@mail.ru (SPIN-code: 6000-3813; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

Шакирова Гульназ Ринатовна — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-09-22; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (SPIN-код: 1211-6901; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

Gulnaz R. Shakirova, Candidate of Medicine, Assistant, Phthysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (843) 236-09-22; e-mail: adeleashakirova@mail.ru (SPIN-code: 1211-6901; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-5671>)

Визель Леонид Александрович — магистрант Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 233-75-76; e-mail: laskaleo2004@mail.ru (SPIN-код: 5255-4265; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>)

Leonid A. Vizel, Postgraduate Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Volga Region) Federal University" Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (843) 233-75-76; e-mail: laskaleo2004@mail.ru (SPIN-code: 5255-4265; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1219-4957>)

Участие авторов

Визель А.А., Авдеев С.Н. — концепция статьи, окончательная редакция
Авдеев С.Н., Визель А.А., Визель И.Ю. — методика
Визель И.Ю., Визель Л.А., Шакирова Г.Р. — сбор материала
Визель А.А., Визель И.Ю. — статистическая обработка материала
Визель А.А., Шакирова Г.Р. — написание, первоначальная черновая подготовка

Авдеев С.Н., Визель И.Ю. — написание-рецензирование и редактирование, администрирование проекта

Визель А.А., Визель Л.А. — перевод на английский

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации

Authors Contribution

Vizel A.A., Avdeev S.N. — concept of the article, final revision

Avdeev S.N., Vizel A.A., Vizel I.Yu. — methodology

Vizel I.Yu., Vizel L.A., Shakirova G.R. — collection of data

Vizel A.A., Vizel I.Yu. — statistical processing of data

Vizel A.A., Shakirova G.R. — writing, initial draft preparation

Avdeev S.N., Vizel I.Yu. — writing, review and editing, project administration

Vizel A.A., Vizel L.A. — translation into English

All authors contributed significantly to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Динамика уровней матричных металлопротеиназ и сурфактантных белков сыворотки крови у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Е.В.Болотова¹ ✉, Ю.Г.Юркова^{1,2}, И.В.Гилевич^{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

Для изучения лабораторных маркеров прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ) предложено множество биомаркеров, но наиболее изученными являются матричные металлопротеиназы (ММП)-1, -7 и -9, а также сурфактантные белки А и D (SP-A и SP-D). Целью исследования являлось изучение уровней ММП-1, -7 и -9, а также сурфактантных белков SP-A и SP-D при диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и гиперчувствительного пневмонита (ГП) и соотношения данных показателей с критериями ПЛФ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с интерстициальными заболеваниями легких ($n = 65$). Проведен анализ данных компьютерной томографии, спирометрии и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). ПЛФ устанавливался на основании критериев диагностики Американского торакального общества (2022). Количественное определение уровня SP-A сыворотки крови выполнено с помощью наборов *Cloud-Clone Corp.* (Китай), уровней SP-D и ММП-7 – при помощи наборов RDS (США), уровней ММП-1 и ММП-9 – с помощью наборов *RayBiotech* (США) на иммуноферментном анализаторе *Hydro Flex* (TECAN, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0*. **Результаты.** Выявлена связь повышенных показателей ММП-7 и SP-D при ГП с критериями ПЛФ. Статистически значимых различий между значениями ММП-7 при ИЛФ и ГП с ПЛФ ($9,03 \pm 3,1$ и $8,47 \pm 2,61$ нг / мл соответственно; $p = 0,42$), а также SP-D ($34,51 \pm 6,12$ нг / мл – при ИЛФ, и $33,22 \pm 8,91$ нг / мл – при ГП с ПЛФ; $p = 0,45$) не выявлено. Обнаружена отрицательная корреляция между повышением уровней SP-D и ММП-7 с форсированной жизненной емкостью легких и DL_{CO} в течение 1 года. **Заключение.** Повышение уровня ММП-7 и SP-D в сыворотке крови возможно рассматривать в качестве маркеров для диагностики ПЛФ при ГП на раннем этапе.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий легочный фиброз, биомаркеры, лабораторная диагностика, металлопротеиназы, SP-D.

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).

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке администрации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

© Болотова Е.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Гилевич И.В., Шульженко Л.В. Динамика уровней матричных металлопротеиназ и сурфактантных белков сыворотки крови у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 686–693. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-686-693

Changes in the serum level of matrix metalloproteinases and surfactant proteins in patients with hypersensitivity pneumonitis

Elena V. Bolotova¹ ✉, Yulia G. Yurkova^{1,2}, Irina V. Gilevich^{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

The most studied biomarkers of progressive pulmonary fibrosis (PPF) are matrix metalloproteinases (MMP) types 1, 7 and 9 and surfactant proteins A and D (SP-A and SP-D). **The aim** was to study the levels of MMP-1, MMP-7, MMP-9, SP-A and SP-D in the context of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP) and the relationship of these indicators with the PPF criteria. **Methods.** The study

included 65 patients with ILD. Analysis of computed tomography (CT) scans, spirometry, and lung diffusion capacity data were performed. PPF was established based on the diagnostic criteria of the American Thoracic Society (2022). Quantitative determination of serum SP-A levels was performed using Cloud-Clone Corp. kits. (China), SP-D and MMP-7 levels using RDS kits (USA), MMP-1 and MMP-9 levels using RayBiotech kits (USA) on the Hydro Flex enzyme immunoassay (TECAN, Austria). Statistical data processing was performed using Statistica 10.0 software. **Results.** A relationship between elevated MMP-7 and SP-D levels in HP and PPF criteria was found. No statistically significant differences were found between MMP-7 and SP-D levels in IPF and HP with PPF (9.03 ± 3.1 and 8.47 ± 2.61 ng/ml, respectively; $p = 0.42$), as well as SP-D (34.51 ± 6.12 ng/ml in IPF and 33.22 ± 8.91 ng/ml in HP with PPF; $p = 0.45$). Negative correlation was noted between elevated levels of SP-D and MMP-7 with FVC and DLCO during the year. **Conclusion.** An increase in the levels of MMP-7 and SP-D in the blood serum allows us to consider these indicators for the diagnosis of PPF in HP.

Key words: interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, biomarkers, laboratory diagnostics, metalloproteinases, SP-D.

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

Funding. The study did not have sponsorship.

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).

Acknowledgments. The study was carried out with the support of the administration of the Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochapovskiy”.

© Bolotova E.V. et al., 2025

For citation: Bolotova E.V., Yurkova Y.G., Gilevich I.V., Shul'zhenko L.V. Changes in the serum level of matrix metalloproteinases and surfactant proteins in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 686–693 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-686-693

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различными этиологией и течением, характеризующуюся поражением паренхимы легких [1]. Наиболее распространенными ИЗЛ являются гиперчувствительный пневмонит (ГП), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и неклассифицируемые ИЗЛ, реже встречаются неспецифическая интерстициальная пневмония, а также ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная склеродермия и ревматоидный артрит [2].

Несмотря на различную этиологию, в части случаев разные группы ИЗЛ приобретают общие черты патогенеза за счет нарастания фибротических процессов в легочной паренхиме. Подобного рода патологические процессы приводят к снижению вентиляционной функции легких при исследовании функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), увеличению площади фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), усилению респираторных симптомов. Подобные патологические процессы представляют собой неблагоприятное течение ИЗЛ, при которых повышается смертность [2, 3]. Данные признаки течения ИЗЛ объединены в понятие «прогрессирующие легочные фиброзы» (ПЛФ). Официальными клиническими рекомендациями Американского торакального общества (*The American Thoracic Society* (ATS), 2022) предложено определять ПЛФ при наличии ≥ 2 критериев из 3 следующих:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) $\geq 5\%$ и / или $DL_{CO} \geq 10\%$ долж.;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР в течение 1 года [4].

В настоящее время продолжается поиск лабораторных биомаркеров ПЛФ для ранней диагностики ПЛФ. Наиболее изучены биологические маркеры при ИЛФ.

Вместе с тем проведен ряд исследований биомаркеров прогрессирования фиброза при других формах ИЗЛ. При изучении биомаркеров ПЛФ за основу взяты исследования наиболее значимых лабораторных показателей прогрессирования фиброза при ИЛФ, таких как матриксные металлопротеиназы (ММР), муциноподобный гликопротеин *Krebs von den Lungen-6* (KL-6), поверхностно-активный белок А (SP-A), сурфактантный белок D (SP-D), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и т. п. [5]. ММР являются эндопептидазами, которые регулируют процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [5, 6]. У пациентов с ИЛФ уровни ММР-1, ММР-7 и ММР-9 значительно выше, чем у здоровых людей, повышение данных показателей взаимосвязано со снижением DL_{CO} и ФЖЕЛ [7, 8]. Сурфактантные белки SP-A и SP-D представляют собой стабилизаторы альвеолярного поверхностного натяжения и являются частью системы врожденного иммунитета, повышение уровней SP-A и SP-D связано с повреждением и дисфункцией альвеолярных эпителиальных клеток [9, 10]. Высокие уровни SP-A и SP-D положительно коррелируют с прогрессирующим течением заболевания и могут служить диагностическими биомаркерами ПЛФ [8, 11].

Целью исследования явилось изучение динамики уровней ММР-1, ММР-7, ММР-9, SP-A и SP-D в сыворотке крови и их взаимосвязи с критериями ПЛФ у пациентов с ГП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ИЗЛ ($n = 65$: 41 мужчина (средний возраст — $60,3 \pm 11,6$ года), 24 женщины (средний возраст — $64,5 \pm 8,3$ года)), первично обратившиеся в референтный центр верификации диагноза и ведения пациентов с ИЗЛ в Краснодарском крае, который представлен пульмонологическим отделением и консультативно-диагностической поликлиникой Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Пациенты были распределены на 4 группы:

- 1-я ($n = 12$; средний возраст — $67,5 \pm 7,3$ года) — пациенты с ИЛФ;
- 2-я ($n = 19$; средний возраст — $66,6 \pm 7,1$ года) — пациенты с ПЛФ при ГП;
- 3-я ($n = 34$; средний возраст — $58,1 \pm 10,4$ года) — пациенты с ГП с без признаков ПЛФ;
- 4-я группа ($n = 15$) — здоровые добровольцы.

Средний стаж болезни у пациентов с ИЛФ составил $2,3 \pm 1,8$ года, с ПЛФ при ГП — $1,7 \pm 1,9$ года, пациентов с ГП без признаков ПЛФ — $2,5 \pm 2,2$ года ($p = 0,03$). Срок динамического наблюдения составил $1,2 \pm 0,9$ года.

У всех пациентов выполнена КТВР. Морфологическая верификация диагноза проведена у 33 больных.

Признаки фиброза легких по данным КТВР определялись по наличию следующих критериев:

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

Показатели газообмена определялись посредством измерения сатурации кислорода (SpO_2) в покое и после 6-минутного шагового теста (6-МШТ) (пульсоксиметр «Армед» УХ 300, Китай), вентиляционная функция легких оценивалась по результатам спирометрии (спирометр *Spiroshift 3000, Fukuda Denshi*, Япония) и DL_{CO} (бодиплатизмограф *Masterscreen body, Jager*, Германия). Оценка респираторных симптомов проводилась по данным анамнеза при помощи шкалы оценки респираторных симптомов (*modified Medical Research Council — mMRC*).

Наличие признаков ПЛФ оценивалось согласно критериям диагностики ATS (2022) на основании возникших в течение 1 года 2 из 3 следующих критериев:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ _{доп.ж.} в течение 1 года;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [4].

Согласно клиническим рекомендациям ATS (2022), рентгенологическими доказательствами прогрессирования заболевания определены (≥ 1 из следующих):

- увеличение распространенности и выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов;
- впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
- новые ретикулярные изменения;
- увеличение степени или выраженности ретикулярных аномалий;
- появление новых или увеличенные имеющихся изменений «сотового легкого»;
- уменьшение объема доли легкого [4].

Исследование уровней биомаркеров в сыворотке крови осуществлено на иммуноферментном анализа-

торе *Hydro Flex (Tecan, Австрия)* с помощью наборов *Cloud-Clone Corp.* (Китай) для количественного определения уровня SP-A, наборов RDS (США) — для количественного определения уровня SP-D и MMP-7 и наборов *RayBiotech* (США) — для количественного определения уровня MMP-1 и MMP-9 в сыворотке крови.

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*. Показатели представлены в виде М (SD), где М — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (*Me*) 25-го и 75-го перцентилей — при непараметрическом. Для оценки различий между 4 группами применены критерии Крускала—Уоллиса и χ^2 . Оценка различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных проведена с использованием коэффициента корреляции r Пирсона. Связи и различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Признаки ПЛФ согласно критериям диагностики ATS (2022) выявлены у 31 пациента, в т. ч. у больных ИЛФ ($n = 12$) и ГП ($n = 19$). Пациенты с ИЛФ и с ГП с ПЛФ были статистически значимо старше по сравнению с больными ГП без ПЛФ ($67,3 \pm 6,6$ года vs $57,6 \pm 11,4$ года соответственно; $p < 0,001$). Средний возраст пациентов с ГП и признаками ПЛФ был сопоставим с таковым у пациентов с ИЛФ ($67,2 \pm 6,2$ года vs $67,5 \pm 7,3$ года соответственно; $p = 0,4$).

Исходные показатели вентиляционной функции легких по результатам спирометрии статистически значимо различались у пациентов с ИЗЛ в сравнении с контрольной группой ($p = 0,02$). Статистически значимых отличий уровня ФЖЕЛ в 1-й и 2-й группах не выявлено ($p = 0,37$), в то время как показатели ФЖЕЛ были достоверно ниже в 1-й группе и по сравнению с 3-й группой ($2,48 \pm 0,78$ л vs $2,81 \pm 1,12$ л соответственно; $p = 0,02$).

Вместе с тем исходные показатели DL_{CO} были статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й группы в сравнении с 3-й ($53,1 \pm 15,2\%$ vs $69,3 \pm 18,6\%$; $p = 0,01$; $62,1 \pm 21,3\%$ vs $69,3 \pm 18,6\%$; $p = 0,03$ соответственно).

Динамика показателей функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких — ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁) и DL_{CO} в группах обследованных представлена в табл. 1.

Наибольшее снижение показателей ФЖЕЛ в течение 1 года отмечалось в группе больных ИЛФ и составило $0,56 \pm 0,14$ л ($20,3 \pm 3,5\%$ _{исх.}) и ПЛФ при ГП — $0,36 \pm 0,19$ л ($14,3 \pm 8,1\%$ _{исх.}), снижение DL_{CO} в течение 1 года составило $17,8 \pm 9,3\%$ и $13,7 \pm 11,3\%$ при ИЛФ и ГП с ПЛФ соответственно, согласно

критериям диагностики ATS (2022) в отношении абсолютного снижения ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ долж. в течение 1 года [4]. В группе пациентов с ГП без признаков ПЛФ снижение ФЖЕЛ составило $0,16 \pm 0,1$ л ($4,5 \pm 1,9\%$ _{исх.}). Статистически значимого снижения DL_{CO} не выявлено.

При оценке респираторных симптомов по шкале mMRC наибольшие показатели выявлены у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ, статистически значимых различий в данных группах не выявлено ($3,6 \pm 0,7$ балла vs $3,4 \pm 0,9$ балла; $p = 0,3$). Увеличение выраженности респираторных симптомов по шкале mMRC в динамике за 12 мес. также определено в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й группой ($p = 0,02$; $p = 0,03$). Худшие показатели десатурации при 6-МШТ выявлены при ИЛФ и ГП с ПЛФ в сравнении с ГП без признаков ПЛФ ($p = 0,01$; $p = 0,012$).

Динамика показателей респираторных симптомов и уровня SpO_2 при выполнении 6-МШТ представлена в табл. 2.

Признаки прогрессирования заболевания по данным КТВР выявлены у 34 (52,3 %) из 65 пациентов, из них 12 (100 %) – пациенты 1-й группы и 22 пациента с ГП: 16 (84,2 %) больных 2-й группы и 6 (17,6 %) – 3-й.

У 29 (85,3 %) из 34 пациентов по КТВР определяется ≥ 2 рентгенологических критериев ПЛФ. Наиболее распространенными признаками являются увеличение степени или выраженности ретикулярных изменений (79,4 %) и тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов (67,6 %), а также впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами (55,9 %). Структура рентгенологических признаков ПЛФ по данным КТВР представлена в табл. 3.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы в динамике за период наблюдения 12 мес.

Table 1

Pulmonary function (vital capacity, forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 second) and diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide in patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 19)		ГП без ПЛФ (n = 34)		Контрольная группа (n = 15)		p
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	
ЖЕЛ, л	2,39 (1,61; 3,15)	2,05 (1,3; 2,89)	2,52 (1,33; 3,81)	2,21 (1,28; 3,52)	2,73 (1,47; 4,19)	2,7 (1,43; 3,95)	3,02 (2,07; 5,03)	3,11 (2,1; 5,2)	0,02
ФЖЕЛ, л	2,48 (1,66; 3,18)	2,12 (1,34; 3,02)	2,59 (1,39; 4,02)	2,27 (1,42; 3,69)	2,81 (1,49; 4,3)	2,78 (1,45; 4,15)	3,15 (2,24; 5,2)	3,18 (2,15; 5,4)	0,02
ОФВ ₁ , л	2,24 (1,52; 2,89)	2,16 (1,49; 2,6)	2,45 (1,31; 3,71)	2,18 (1,26; 3,66)	2,62 (1,38; 4,1)	2,75 (1,41; 4,07)	3,02 (2,14; 4,63)	2,96 (1,97; 4,87)	0,2
DL_{CO} , %	53,1 (38,2; 68,9)	48,2 (34,7; 57,8)	62,1 (46,3; 75,1)	57,1 (44,5; 67,5)	69,3 (55,3; 83,8)	66,2 (53,1; 82)	73,1 (64,9; 89,8)	72,8 (59,3; 87,9)	0,003

Примечание: ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

Таблица 2

Динамика показателей респираторных симптомов и сатурации кислородом периферической крови при выполнении 6-минутного шагового теста у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы в динамике за период наблюдения 12 мес.

Table 2

Symptom indices and peripheral blood oxygen saturation during a 6-minute step test in patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	mMRC, баллы		SpO_2 , %			SpO_2 через 12 мес., %		
	исходно	через 12 мес.	исходно	после 6-МШТ	снижение SpO_2	исходно	через 12 мес.	снижение SpO_2
ИЛФ (n = 12)	3,6 (2; 6)	3,9 (2; 7)	93,7 (84; 96)	86,1 (78; 90)	-7,6 (-11; -4)	92,4 (77; 95)	84,2 (75; 87)	-8 (-12; -5)
ГП с ПЛФ (n = 19)	3,4 (2; 5)	3,8 (2; 6)	94,8 (87; 98)	88,4 (82; 92)	-6 (-9; -4)	93,5 (81; 96)	86,2 (77; 89)	-7,3 (-11; -4)
ГП без ПЛФ (n = 34)	3,0 (1; 5)	3,1 (0; 4)	96,2 (86; 98)	92,1 (88; 95)	-4,1 (-6; -1)	96,5 (93; 99)	91,9 (91; 96)	-4,6 (-7; 0)
Контрольная группа (n = 15)	0,6 (0; 4)	0,5 (0; 3)	98,2 (95; 99)	95,8 (92; 97)	-2,4 (-4; 0)	98,4 (95; 99)	96,2 (93; 98)	-2,2 (-4; 0)
p	0,003	0,002	0,023	0,014	0,03	0,013	0,01	0,02

Примечание: ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO_2 – насыщение кислородом периферической крови; mMRC (modified Medical Research Council) – шкала оценки респираторных симптомов; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

Динамика уровней металлопротеиназ и сурфактантных белков в сыворотке крови у пациентов с ИЗЛ представлена в табл. 4. У всех пациентов с ИЗЛ уровень металлопротеиназ ММР-1, ММР-7 и ММР-9 был выше, чем в группе здоровых добровольцев. Уровень ММР-7 в сыворотке крови пациентов с ИЛФ ($9,03 \pm 3,1$ нг / мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ($8,47 \pm 2,61$ нг / мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($3,63 \pm 1,51$ нг / мл; $p = 0,007$ – для ИЛФ и $p = 0,009$ – для ГП с ПЛФ) и здоровых ($2,78 \pm 1,74$; $p < 0,001$). Достоверное повышение ММР-7 в сыворотке крови в течение 12 мес. выявлено в 1-й и 2-й группах ($0,37 \pm 0,21$ нг / мл; $p = 0,05$; $0,65 \pm 0,33$ нг / мл; $p = 0,02$).

При исследовании уровня ММР-1 не выявлено статистически значимых различий между группой ГП без ПЛФ ($2\,188 \pm 365$ пг / мл) и пациентами с ИЛФ ($2\,420 \pm 256$ пг / мл; $p = 0,13$) и ГП с ПЛФ ($2\,608,2 \pm 534$ пг / мл; $p = 0,1$). Более высокие показатели ММР-9 определены при ГП без ПЛФ ($113\,817 \pm 18\,698$ пг / мл) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($82\,238 \pm 11\,038$; $p = 0,02$), однако статистических различий между лицами с ГП без ПЛФ и ИЛФ и ГП с ПЛФ не выявлено ($p = 0,09$ и $p = 0,1$ соответственно).

Показатели SP-A в сыворотке крови для всех групп пациентов с ИЗЛ ($41\,893 \pm 10\,612$ пг / мл) были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($11\,754 \pm 3\,255$ пг / мл; $p < 0,001$). Вместе с тем уровни SP-A при ГП без ПЛФ были сопоставимы с уровнем SP-A при ИЛФ ($44\,092 \pm 7\,921$ пг / мл; $p = 0,2$) и ГП без ПЛФ ($41\,609 \pm 12\,698$ пг / мл; $p = 0,53$).

Уровень SP-D во всех группах пациентов с ИЗЛ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($4,73 \pm 1,9$ нг / мл; $p < 0,001$). Наиболее высокие показатели SP-D выявлены в группе пациентов с ПЛФ: у пациентов с ИЛФ – $34,51 \pm 6,12$ нг / мл, у больных ГП с ПЛФ – $33,22 \pm 8,91$ нг / мл в сравнении с группой пациентов с ГП без признаков ПЛФ ($20,42 \pm 6,04$ нг / мл; $p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно). В 1-й и 2-й группах обследуемых обнаружено достоверное повышение уровней SP-D в течение 12 мес. ($3,2 \pm 1,2$ нг / мл; $p = 0,05$; $2,6 \pm 0,9$ нг / мл; $p = 0,02$).

Статистически значимых различий между значениями ММР-7 в группах пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ не выявлено ($9,03 \pm 3,1$ и $8,47 \pm 2,61$ нг / мл соответственно; $p = 0,42$). Аналогичные данные получены при изучении уровня SP-D, у пациентов с ИЛФ ($34,51 \pm$

Таблица 3

Признаки прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения в динамике за 1 год наблюдения

Table 3

Signs of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases according to high-resolution computed tomography data over 1 year of follow-up

Признак	Число пациентов, n (%)
Увеличение распространенности и выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов	23 (67,6)
Впервые выявленные интерстициальные изменения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами	19 (55,9)
Новые ретикулярные изменения	14 (41,1)
Увеличение степени или выраженности ретикулярных аномалий	27 (79,4)
Появление новых или увеличенные имеющихся изменений «сотового легкого»	12 (35,3)
Уменьшение объема доли легкого	16 (47,1)

Таблица 4

Динамика уровней металлопротеиназ-1, -7, -9 и сурфактантных белков SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и лиц контрольной группы за период наблюдения 12 мес.

Table 4

Levels of metalloproteinases-1, -7, -9 and surfactant proteins SP-A and SP-D in the blood serum of patients with interstitial lung diseases and control group over a 12-month follow-up period

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 19)		ГП без ПЛФ (n = 34)		Контрольная группа (n = 15)		p
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	
ММР-1, пг / мл	2 420 ± 256	2 521 ± 359	2 608,2 ± 534	2 588,5 ± 839	2 188 ± 365	2 089 ± 421	790 ± 129	938 ± 278	0,05
ММР-7, нг / мл	9,03 ± 3,1	9,41 ± 2,92	8,47 ± 2,61	9,12 ± 2,5	3,63 ± 1,51	3,79 ± 2,14	2,78 ± 1,74	3,08 ± 2,05	0,04
ММР-9, пг / мл	125 724 ± 15 121	141 234 ± 20 816	128 966 ± 13 045	134 783 ± 15 132	113 817 ± 18 698	122 354 ± 20 783	82 238 ± 11 038	77 456 ± 18 254	0,06
SP-A, пг / мл	44 092 ± 7 921	43 769 ± 11 022	42 249 ± 5 963	41 187 ± 6 946	41 609 ± 12 698	43 172 ± 9 762	11 754 ± 3 255	10 123 ± 2 876	0,11
SP-D, нг / мл	34,5 ± 6,1	37,7 ± 5,6	33,2 ± 8,9	35,8 ± 6,2	20,42 ± 5,9	21,6 ± 9,1	4,73 ± 1,9	5,1 ± 2,3	0,01

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ММР – металлопротеиназа; SP-A – поверхностно-активный белок А; SP-D – сурфактантный белок D; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала-Уоллиса.

Note: p, significance of differences for intergroup comparisons using the Kruskal – Wallis method.

6,12 нг / мл), что сопоставимо с уровнем SP-D в группе ГП с ПЛФ ($33,22 \pm 8,91$ нг / мл; $p = 0,45$).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между повышением уровня SP-D у пациентов с ПЛФ ($2,8 \pm 1,1$ нг / мл) и показателями снижения ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ в течение 1 года ($r = -0,75$; $p = 0,002$ и $r = -0,82$; $p = 0,001$ соответственно), а также положительная корреляция с критериями ПЛФ по данным КТВР ($r = 0,66$; $p = 0,03$).

Также обнаружена отрицательная корреляция между повышением уровня MMP-7 ($0,47 \pm 0,26$ нг / мл) у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ и снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и $DL_{CO} \geq 10\%$ в течение 1 года ($r = -0,72$; $p = 0,004$ и $r = -0,81$; $p = 0,003$ соответственно). Признаки ПЛФ, такие как усиление респираторных симптомов ($mMRC \geq 3,6$ балла) и прогрессирование легочного фиброза по данным КТВР были взаимосвязаны с повышением уровня MMP-7 в течение 1 года ($r = 0,62$; $p = 0,04$ и $r = 0,74$; $p = 0,012$ соответственно).

Обсуждение

При изучении уровня матриксных металлопротеиназ выявлено статистически значимое повышение уровня MMP-7 при ПЛФ в сравнении с ИЗЛ без признаков ПЛФ. Средний уровень MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ в представленном исследовании составил $9,03 \pm 3,1$ нг / мл, что несколько ниже данных, полученных по результатам европейских исследований, в которых средняя концентрация MMP-7 в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ составила $14,40 \pm 6,55$ нг / мл, а пороговое значение MMP-7 в сыворотке крови на уровне 12,1 нг / мл было значимо связано со смертностью от всех причин [9]. Согласно данным зарубежных систематических обзоров по биомаркерам при ИЛФ, при высоких исходных уровнях MMP-7 повышался риск неблагоприятных исходов у пациентов с ИЛФ, а в ряде исследований MMP-7 выступает маркером прогрессирования заболевания [12], что соответствует выявленной взаимосвязи повышенных значений MMP-7 со снижением ФЖЕЛ и DL_{CO} в представленном исследовании.

Согласно данным зарубежных исследований, значение SP-D в сыворотке крови > 31 нг / мл достоверно отличает пациентов с ИЛФ от больных ИЗЛ без признаков ПЛФ, что сопоставимо с результатами представленного исследования [13, 14]. Вместе с тем в исследовании биомаркеров при ИЛФ, проведенном в Турции, не обнаружено статистически значимых различий средних значений SP-D у пациентов с ИЛФ в сравнении с ИЗЛ без ПЛФ, в то время как уровни SP-A при ИЛФ были статистически значимо выше, чем при ИЗЛ без ПЛФ [15], что противоречит данным представленного исследования и результатам исследования E.S.White et al. [14]. Выявленное повышение уровня SP-D при ГП с ПЛФ сопоставимо с результатами ретроспективного исследования Токийского медицинского и стоматологического университета, согласно которому повышенный уровень SP-D у пациентов с ГП был в значительной степени связан с высокой частотой ПЛФ [16].

Заключение

У пациентов с ГП и ПЛФ по сравнению с лицами с ГП без ПЛФ выявлено статистически значимое повышение уровней MMP-7 и SP-D в сыворотке крови. Показатели уровня MMP-7 и SP-D у пациентов с ИЛФ и больных ГП и признаками ПЛФ были сопоставимы. Результаты исследования позволяют говорить о возможном использовании MMP-7 и SP-D в качестве потенциальных маркеров ПЛФ у пациентов с ГП, чем определяется необходимость дальнейшего изучения уровней MMP-7 и SP-D в сыворотке крови с целью поиска биологических маркеров ПЛФ при других формах ИЗЛ.

Литература

- 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.
- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
- Бровко М.Ю., Акуликина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (1): 61–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/ajrccm.202202-0399ST.
- 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.
- Inoue Y., Kaner R.J., Guiot J. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020; 158 (2): 646–659. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.037.
- 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.
- Tzouvelekis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
- Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017; 195 (3): 273–280. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5.
- Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
- 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.
- Khan F.A., Stewart I., Saini G. et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2021; 59 (4): 2101612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2021.
- Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis,

- and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
14. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 15. Kayıkçı A., Alatas F., Alatas I.O. et al. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (2): e2024015. DOI: 10.36141/svdlid.v41i2.15454.
 16. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T., Miyazaki Y. Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 369–378. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.12.003.
- Поступила: 07.12.24**
Принята к печати: 26.01.25
- ## References
1. 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).
 2. Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
 3. Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I. et al. [A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (1): 61–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-61-66 (in Russian).
 4. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
 5. 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.
 6. Inoue Y., Kaner R.J., Guiot J. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020; 158 (2): 646–659. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.037.
 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. Tzouveleakis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
 9. Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2017; 195 (3): 273–280. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5.
 10. Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
 11. 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.
 12. Khan F.A., Stewart I., Saini G. et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 59 (4): 2101612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2021.
 13. Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
 14. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 15. Kayıkçı A., Alatas F., Alatas I.O. et al. The role of biomarkers in the diagnosis and treatment follow-up of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2024; 41 (2): e2024015. DOI: 10.36141/svdlid.v41i2.15454.
 16. Ejima M., Okamoto T., Suzuki T., Miyazaki Y. Role of serum surfactant protein-D as a prognostic predictor in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 369–378. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.12.003.

Received: December 07, 2024

Accepted for publication: January 26, 2025

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 (SPIN-код: 7635-2269; Author ID: 1303568; 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, F 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.Ochapovskiy”; tel.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (SPIN-code: 7635-2269; Author ID: 1303568; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Гилевич Ирина Валерьевна — к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-код: 3911-1488; Author ID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Irina V. Gilevich, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory for the Development and Study of New Technologies for the Treatment of Diseases, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochapovskiy”; Assistant Professor, Department of Oncology with a course in thoracic surgery of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Training of Specialists, Federal Budgetary Educational In-

stitution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-code: 3911-1488; Author ID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Пульженко 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.Ochapovskiy”; 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

Гилевич И.В. — сбор и обработка материала, анализ материала

Пульженко 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 processing, data analysis, statistical processing

Gilevich I.V. — data collection and processing, data analysis

Shul'zhenko L.V. — data analysis

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.

Роль регистров пациентов в управлении хронической обструктивной болезнью легких: обзор данных мировых и российских исследований

Н.Д.Яровой^{1,2}, А.В.Тетенева^{1,2} ✉, И.Д.Беспалова¹, К.Ф.Тетенев¹, Е.Л.Мишустина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» Департамента здравоохранения Томской области: 634040, Россия, Томск, ул. Бель Купа, 3

Резюме

В рамках разработки регионального регистра пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в Томской области проведен обзор существующих международных и российских данных по регистрационным системам и исследованиям с целью выявления ключевых переменных для эффективного мониторинга пациентов. **Целью** данного обзора являлось определение наиболее значимых и информативных переменных, которые следует включить в регистр, и достоверных источников информации для их сбора. Это позволит получить более полное представление о течении ХОБЛ и адаптировать подходы к лечению с учетом местных условий и потребностей пациентов. **Заключение.** Регистры играют ключевую роль в управлении ХОБЛ, позволяя собирать и анализировать данные, способствующие повышению качества медицинской помощи и развитию научных исследований. Создание и ведение регистра пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации позволит улучшить качество диагностики и лечения, а также оптимизировать затраты на медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), регистр пациентов, диагностика, мониторинг.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Яровой Н.Д. и соавт., 2025

Для цитирования: Яровой Н.Д., Тетенева А.В., Беспалова И.Д., Тетенев К.Ф., Мишустина Е.Л. Роль регистров пациентов в управлении хронической обструктивной болезнью легких: обзор данных мировых и российских исследований. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 694–705. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-694-705

The role of patient registries in chronic obstructive pulmonary disease management: overview of global and Russian studies

Nikolai D. Yarovoy^{1,2}, Anna V. Teteneva^{1,2} ✉, Inna D. Bepalova¹, Konstantin F. Tetenev¹, Elena L. Mishustina¹

¹ Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia

² Regional State Budgetary Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit No.2”, Tomsk Region Healthcare Department: ul. Bely Kuna 3, Tomsk, 634040, Russia

Abstract

A review of existing international and Russian data on registries and studies was conducted to identify key variables for effective patient monitoring, as part of the development of a regional registry of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Tomsk region. **The aim.** The primary goal of this review is to identify the most significant and informative variables to be included in the registry, as well as to determine reliable information sources for their collection, enabling a more comprehensive understanding of COPD progression and adaptation of treatment approaches according to local conditions and patient needs. **Conclusion.** Registries play a crucial role in COPD management by allowing the collection and analysis of data that contribute to improving the quality of healthcare and scientific research. Creating and maintaining a registry in Russia will enhance the quality of diagnosis and treatment, as well as optimize medical care costs for COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), patient registry, diagnosis, monitoring.

Conflict of interest. No conflicts of interest were declared by the authors.

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

© Iarovoi N.D. et al., 2025

For citation: Yarovoy N.D., Teteneva A.V., Bepalova I.D., Tetenev K.F., Mishustina E.L. The role of patient registries in chronic obstructive pulmonary disease management: overview of global and russian studies. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 694–705 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-694-705

Медицинский регистр — это систематизированная база данных, в которой собираются и хранятся сведения о пациентах с определенными заболеваниями или состояниями здоровья, позволяющая отслеживать заболеваемость, оценивать результаты лечения и выявлять ключевые тенденции в здравоохранении [1–3]. Этот термин широко используется для обозначения любой базы данных, в которой хранится клиническая информация, собранная в процессе оказания медицинской помощи [2]. Медицинские регистры могут быть предназначены для организации профилактических мероприятий, мониторинга качества лечения, эпидемиологических исследований и оценки эффективности медицинских вмешательств [4, 5].

Существуют медицинские регистры разных типов, каждый из которых имеет свои особенности и методологические аспекты [5, 6]. Важно отметить, что качество данных в регистре напрямую зависит от точности и регулярности их обновления, а также источников информации, из которых они получены [5]. Они также используются для оценки стоимости и эффективности медицинских вмешательств, что в конечном итоге приносит пользу пациентам за счет улучшения качества медицинской помощи [4, 7].

Ведение регистра хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является важным инструментом для улучшения качества медицинской помощи и проведения научных исследований. Регистры ХОБЛ позволяют собирать и анализировать данные о пациентах, что способствует более глубокому пониманию заболевания и разработке эффективных стратегий лечения. При этом ХОБЛ, занимающая 3-ю позицию среди причин смерти, представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения по всему миру. Глобальная распространенность ХОБЛ остается высокой и составляет > 10 %, наибольшие показатели отмечаются среди пожилого населения и в странах с низким и средним доходом [8, 9]. В Российской Федерации показатели заболеваемости ХОБЛ также вызывают беспокойство: в 2022 г. социально-экономический ущерб от заболевания достиг 428,5 млрд руб., при этом большая часть потерь обусловлена преждевременной смертностью и снижением производительности труда [10, 11].

Благодаря созданию регистра пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации следует ожидать повышения качества диагностики и лечения, а также мониторинга факторов риска. При этом также появится возможность более эффективно планировать медицинские и социальные меры для борьбы с ХОБЛ, снизить смертность и экономические затраты [12].

Регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Северной Америке: подходы США и Канады

Опыт США в мониторинге и улучшении качества лечения

Исследование APEX COPD (США), в рамках которого используются электронные медицинские записи и опросы пациентов для получения информации о различных аспектах заболевания, представляет со-

бой важный инструмент для сбора и анализа данных о пациентах с ХОБЛ. В регистре собираются ключевые переменные — демографические данные, включая возраст, пол и расу, клинические характеристики, такие как диагноз ХОБЛ и число обострений, а кроме того, физиологические показатели, такие как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Использование данного регистра способствует улучшению диагностики, лечения и понимания естественного течения ХОБЛ, что, в свою очередь, может привести к более эффективным стратегиям управления заболеванием и повышению качества жизни (КЖ) пациентов [13].

Участники американского многоцентрового наблюдательного исследования по ХОБЛ SPIROMICS ($n = 3\,200$) были распределены на 4 страты:

- тяжелая ХОБЛ;
- легкая / умеренная ХОБЛ;
- курильщики без нарушения дыхания;
- некурящие (контрольные группы).

Целью этого регистра являлась идентификация подгрупп пациентов с ХОБЛ и изучение биомаркеров, при помощи которых можно прогнозировать клинические исходы. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ как легкой, так и тяжелой формы. Проводилось базовое обследование участников — морфометрические измерения, спирометрия, 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и оценка по стандартизированным опросникам [14].

По данным исследования по самоуправлению физической активностью (COPD-SMART) показано успешное использование реестра пациентов с ХОБЛ для набора выборки. Исследование охватывало различные показатели, включая диспноэ и 6-МШТ, физическую активность, опросник SF-12, индекс сопутствующих заболеваний Шарльсона, Гериатрическую шкалу депрессии, данные о проведенных медицинских обследованиях. Метод набора пациентов через административные базы данных и электронные медицинские записи может быть эффективным для будущих исследований в этой области [15].

В рамках регистра COPD Foundation's PPRN собирались следующие переменные:

- демографические данные (возраст, пол);
- клинические характеристики (история обострений, сопутствующие заболевания);
- данные о фармакотерапии (использование лекарств, включая данные об использовании ингаляторов, небулайзеров, таблеток или жидких препаратов) и другой безрецептурной и альтернативной терапии.

Данные о комбинациях лекарств были агрегированы, вычислены частоты и пропорции использования ингаляторов, небулайзеров и пероральных препаратов, соблюдении режима приема, проблемах с доступностью и стоимостью лекарств, а также данные о самоотчете пациентов по использованию лекарств для ХОБЛ. Эти переменные использовались для анализа соблюдения лечения, причин пропусков доз и проблем, с которыми сталкиваются пациенты при лечении ХОБЛ [16].

В исследовании *Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD*, проведенном в США, проанализированы данные группы пациентов ($n = 998$) с диагнозом ХОБЛ. Основное внимание уделялось различиям в определении случаев ХОБЛ, использовались 3 подхода:

- коды Международной классификации болезней (МКБ) 9-го пересмотра;
- диагнозы врачей;
- стандарты клинических испытаний.

Выявлено, что пациенты негроидной расы, с ожирением и депрессией реже соответствовали стандартам клинических испытаний, что может указывать на влияние социальных и медицинских факторов на диагностику и лечение ХОБЛ. Благодаря полученным результатам подчеркивается необходимость использования более точных и унифицированных методов измерения обструкции дыхательных путей в клинических исследованиях для обеспечения более надежных данных и улучшения качества медицинской помощи для пациентов с ХОБЛ [17].

Исследования генетики хронической обструктивной болезни легких в США

Исследование *Genetic Epidemiology of COPD (COPD-Gene)*, проведенное в США, было направлено на изучение фенотипов и генетических ассоциаций ХОБЛ ($n > 10\,000$). Основные переменные исследования включали частоту обострений, толщину бронхов, наличие эмфиземы и коморбидных состояний. Исследование играло значительную роль в выявлении генетических факторов ХОБЛ и изучении патологического процесса с использованием КТ высокого разрешения [18, 19]. В регистре использовались разнообразные переменные, включая генетические данные, информацию о полиморфизмах и генетических вариантах, полученную через геномные ассоциации, клинические характеристики, такие как возраст, пол, история курения, сопутствующие заболевания и симптомы, результаты спирометрии, включая показатели функции легких (ОФВ₁ и ФЖЕЛ), а также изображения легких, которые помогали в оценке структурных изменений в легких. Собранные данные из регистра COPD-Gene способствовали более глубокому пониманию патогенеза ХОБЛ, что, в свою очередь, может привести к разработке новых методов диагностики и лечения. Кроме того, результаты анализа этих данных могут помочь при выявлении подгрупп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от определенной терапии, а также для улучшения стратегий профилактики и управления заболеванием. При использовании регистра COPD-Gene может значительно повыситься КЖ пациентов с ХОБЛ и снизиться бремя этого заболевания на систему здравоохранения [18].

Регистры кислородной терапии в Канаде: фокус на клинические исходы

Потенциальное использование реестров лечения кислородом у пациентов с ХОБЛ оценивается по ре-

зультатам канадского исследования. Исследовались клинические исходы, такие как прогрессирование заболевания, КЖ, стоимость лечения, соблюдение рекомендаций. Реестры пациентов представляют ценный инструмент для оценки эффективности лечения кислородом у пациентов с ХОБЛ, благодаря которому возможно оценить клинические исходы, качество ухода и соблюдение рекомендаций. Использование реестров вместо рандомизированных исследований может быть эффективным, при этом следует ожидать улучшения результатов лечения [20].

Европейский опыт ведения регистров пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Великобритании: *Clinical Practice Research Datalink* и другие базы данных

Источниками данных для исследования ХОБЛ являются 3 ключевые базы данных:

- *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) — для Англии;
- *Secure Anonymised Information Linkage* (SAIL) *Databank* — для Уэльса;
- *DataLoch* — для Шотландии.

Эти базы данных предоставляют анонимизированные электронные медицинские записи, что позволяет исследователям анализировать широкий спектр переменных, таких как коды заболеваний, данные о назначенных лекарствах, демографические характеристики пациентов, информацию о курении и сопутствующих заболеваниях. Использование этих источников данных обеспечивает высокую степень надежности и сопоставимости результатов исследований, что позволяет делать обоснованные выводы о распространенности и характеристиках ХОБЛ в различных регионах Великобритании [21].

База данных CPRD — это крупный ресурс, собирающий данные из электронных медицинских записей, включая диагнозы, лечение, исходы заболеваний, назначения и лабораторные результаты. Информация поступает из повседневной клинической практики, обеспечивая ее актуальность и достоверность. Для анализа ХОБЛ используются ключевые переменные:

- демографические данные (возраст, пол, этническая принадлежность, социально-экономический статус);
- клинические характеристики (сопутствующие заболевания, тяжесть ХОБЛ, госпитализации, обращения за медицинской помощью);
- сведения о терапии и лабораторных показателях (спирометрия, анализы крови).

Целью исследования являлась оценка валидности алгоритмов и диагностических кодов для повышения точности диагностики и лечения ХОБЛ, что может способствовать улучшению качества медицинской помощи [22]. При исследовании диагностики и контроля над ХОБЛ в Великобритании (1990–2009) выявлены многочисленные упущенные возможности для раннего выявления заболевания. Использовались данные из баз

General Practice Research Database и *Optimum Patient Care Research Database*, охватывающие пациентов с ХОБЛ. В анализ были включены следующие показатели:

- ОФВ₁ (%);
- частота консультаций;
- сопутствующие заболевания;
- обострения и данные о курении.

Оценивались паттерны использования медицинской помощи до установления диагноза, а также связь между степенью обструкции и частотой обращений. Результаты помогли выявить пробелы в диагностике, предложены стратегии по улучшению выявления и ведения ХОБЛ [23].

Скандинавия: регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Швеции, Дании и Норвегии

Шведские регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: интеграция данных из разных медицинских учреждений

Национальный регистр пациентов Швеции (*National Patient Register*) — это масштабная база данных (> 23 млн пациентов), охватывающая информацию о диагнозах, лечении и исходах заболеваний с 1964 г. В регистре содержатся данные о диагнозах, дате установления диагноза, сопутствующих заболеваниях, уровне образования, регионе проживания, назначенных препаратах, медицинских процедурах и госпитализациях. Эти переменные позволяют анализировать коморбидность, влияние социально-экономических и географических факторов, эффективность лечения и долгосрочные исходы. Регистр служит ценным инструментом для улучшения качества медицинской помощи и разработки стратегий управления хроническими заболеваниями, включая ХОБЛ [24].

В Швеции при использовании регистра реализован проект RATHOS, объединяющий данные из медицинских записей и национальных регистров пациентов с ХОБЛ. В него включены такие переменные, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, сопутствующие заболевания и назначение медикаментов. Регистр позволяет оценить влияние специализированных клиник на частоту обострений, госпитализаций, использование ресурсов и затраты, способствуя улучшению лечения ХОБЛ в первичном звене здравоохранения [25].

Еще один шведский регистр респираторной недостаточности — *Swedevox* — был создан с целью систематического сбора данных о пациентах с респираторными заболеваниями для оценки клинических исходов, эффективности и безопасности домашней кислородной терапии. Он направлен на изучение естественного течения заболеваний, мониторинг качества медицинской помощи и соблюдения клинических рекомендаций, а также выявление факторов, оказывающих влияние на результаты лечения. Цели другого регистра (название не указано) аналогичны — оценка долгосрочных исходов и качества лечения пациентов с респираторными заболеваниями.

торными заболеваниями. Оба регистра призваны улучшить понимание воздействия кислородной терапии на здоровье пациентов и обеспечить более качественные данные для научных исследований и клинической практики [26].

Датский регистр: пример комплексного подхода к мониторингу хронической обструктивной болезни легких

В Дании используются Национальный регистр пациентов и Регистр возмещения медицинских услуг для отслеживания информации о госпитализациях, диагнозах (по МКБ-10), обращениях к врачам общей практики, продолжительности пребывания в больнице и использовании медицинских ресурсов. Эти регистры позволяют анализировать использование медицинских ресурсов для пациентов с ХОБЛ, обеспечивая точные данные с целью оценки затрат на лечение и влияния заболевания на систему здравоохранения. Таким образом, датские регистры играют ключевую роль в понимании и управлении последствиями ХОБЛ [27–30]. В одном из исследований использовался Датский национальный регистр пациентов (DNPR), содержащий данные о диагнозах, лечении и демографии. В анализ включались такие переменные, как возраст, пол, индекс коморбидности Чарлсона, уровень образования и статус занятости. Это позволило оценить влияние возраста, пола, сопутствующих заболеваний и социально-экономических факторов на лечение ХОБЛ и выявить возможные неравенства в доступности медицинской помощи [31].

Регистр DrCOPD в Дании представляет собой важный инструмент для мониторинга и улучшения качества медицинской помощи пациентам с ХОБЛ. В этот регистр собираются и анализируются данные о пациентах, включая ОФВ₁, ИМТ, уровень одышки по шкале опросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council dyspnea scale* — MRC), статус курения, а также информация о госпитализациях и лечении, в т. ч. использование неинвазивной вентиляции (NIV) и медикаментозной терапии. В регистре содержатся ключевые переменные:

- диагнозы, типы госпитализации (стационарные и амбулаторные);
- данные о проведенных медицинских процедурах и лечении;
- информация о сопутствующих заболеваниях и факторах риска, таких как курение и сопутствующие легочные заболевания.

Высокая степень полноты и достоверности данных DNPR позволяет проводить качественный анализ состояния пациентов с ХОБЛ, что, в свою очередь, способствует оценке эффективности различных методов лечения, включая фармакотерапию и реабилитацию [32].

Сбор данных в DrCOPD осуществляется через обязательную регистрацию всех пациентов с ХОБЛ в стационарах и амбулаторно. Информация поступает из больниц и общей практики, в т. ч. результаты ежегодных осмотров. Систематический сбор данных позволяет отслеживать состояние пациентов, реги-

ональные различия в уходе и эффективность лечения. Регистр поддерживает клинические и эпидемиологические исследования, способствует разработке стратегий управления ХОБЛ и улучшению качества помощи [33]. В исследование на основе датского регистра DrCOPD были включены пациенты с ХОБЛ, посещавшие амбулаторию в 2010–2017 гг. В анализ включались следующие переменные:

- возраст;
- пол;
- показатели ОФВ₁ и ИМТ;
- статус курения;
- доза пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) за предыдущий год.

Проведен многофакторный анализ и оценен риск госпитализации из-за пневмонии [34].

Норвежские регистры: роль KUHR и NPR для анализа использования медицинских услуг

Регистр KUHR (*Control and Payment of Reimbursement to Health Service Providers*) представляет собой систематизированный сбор данных о пациентах в Норвегии, позволяющий отслеживать и анализировать их здоровье и лечение. Основными целями регистра являются улучшение качества медицинского обслуживания, оценка эффективности различных путей ухода и выявление факторов, влияющих на исходы лечения. Важными аспектами являются взаимодействие между физиотерапевтами, муниципалитетами и врачами общей практики, а также использование специфических индикаторов ухода, что позволяет оценивать непрерывность ухода с помощью индекса *Vice–Boxerman* и отслеживать количество приемов и факт направлений к специалистам пациентов с заболеваниями респираторной и опорно-двигательной систем в Норвегии [35]. Регистр KUHR содержит данные о медицинских услугах, включая диагнозы, назначения и обращения к врачам общей практики. Также используются данные регистра врачей (специализация, нагрузка) и Национального образовательного регистра (уровень образования населения). Основные переменные:

- возраст;
- пол;
- образование;
- диагнозы (ХОБЛ, бронхиальная астма – БА);
- частота визитов;
- данные спирометрии;
- сопутствующие заболевания.

Эти данные позволяют анализировать влияние социально-экономических факторов на здоровье и доступность медицинской помощи [36]. Норвежский регистр пациентов (NPR) и Регистр первичной медицинской помощи (NRPHC) предоставляют ценные данные для оценки качества медицинской помощи при ХОБЛ. Они включают демографические данные, диагнозы, процедуры, информацию о возмещении расходов, визитах к врачам, экстренной помощи, физиотерапии, а также использовании помощи на дому и в домах престарелых. Эти данные используются для анализа качества и финансирования медицинских

услуг, а также для исследований в области эпидемиологии и общественного здравоохранения [37].

Германия: использование страховых данных и медицинских регистров для анализа хронической обструктивной болезни легких

В Германии данные из разных источников объединены. Информация о пациентах в исследовании включала в себя два основных источника: первичные данные, собранные из наблюдательного исследования с участием пациентов с ХОБЛ, и страховые данные из реестров страховой компании *AOK Nordost*. Оба источника данных использовались для анализа лечения, соблюдения рекомендаций у пациентов с ХОБЛ. Исследовались следующие переменные:

- социально-демографические данные (возраст и пол пациентов);
- сопутствующие заболевания, назначение лекарственной терапии ХОБЛ;
- информация об обострениях.

При использовании как первичных, так и страховых данных подчеркивается важность разнообразных источников информации для более глубокого анализа ХОБЛ. Таким образом, для более полного понимания и описания характеристик ХОБЛ следует использовать потенциал совокупных данных из различных источников [38].

Восточная Европа и развитие регистров пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Польский регистр дефицита α_1 -антитрипсина: значимость и ключевые данные

Польский национальный реестр дефицита α_1 -антитрипсина играет ключевую роль в сборе информации о пациентах с этим генетическим нарушением и обеспечении им доступа к оптимальному медицинскому уходу. По данным регистра оцениваются частота выявления аллелей дефицита, демографические и клинические характеристики пациентов, уровень осведомленности медицинского персонала и пациентов, а также доступность аугментационной терапии. Данные регистра позволяют оценить эффективность программ скрининга и лечения, а также улучшение качества ухода за пациентами с дефицитом α_1 -антитрипсина в Польше. Необходимо продолжать повышать осведомленность и обеспечение доступности лечения для всех пациентов с этим генетическим нарушением [39].

REGIS в Румынии: анализ переменных для интерстициальных легочных заболеваний

В румынском регистре REGIS собраны данные об интерстициальных заболеваниях легких через электронную систему при участии врачей. Основные переменные:

- демографические характеристики (возраст, пол, анамнез курения);
- клинические характеристики (симптомы, тяжесть, коморбидность);

- результаты КТ и рентгенографии;
- используемая терапия и ее эффективность.

Также фиксируются данные о прогрессировании болезни, госпитализациях и выживаемости. Электронный формат обеспечивает доступность, безопасность и актуальность информации, способствуя разработке более эффективных подходов к лечению [40].

Регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в странах Азии

Китайские регистры ACURE и COPD-AD: анализ обострений и факторов риска

Проведенное в Китае многоцентровое проспективное исследование ACURE является регистратором обострений ХОБЛ и направлено на изучение данных пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ. Проанализированы данные 4 065 больных из 8 372 участников. В регистр включены демографические данные, классификация согласно положению Глобальной инициативы по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), информация о лечении (ингаляционные препараты), осложнениях (респираторная недостаточность, легочная гипертензия), коморбидности, частоте обострений и кислородной терапии. ACURE предоставляет важные данные для улучшения понимания и ведения ХОБЛ в клинической практике [41].

В исследовании *COPD-AD China Registry* проанализированы данные 579 пациентов с ХОБЛ для оценки влияния тревожности и депрессии на клинические показатели и экономическую нагрузку. Учитывались возраст, пол, ИМТ, курение, доход, оценка по шкале оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test*TM — CAT), шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC), данные о частоте обострений и ОФВ₁. Показано, что при психических расстройствах ухудшается КЖ и увеличиваются затраты на лечение, подчеркнута необходимость их учета в терапии ХОБЛ [42].

Исследование по созданию и валидации регистра ХОБЛ (2018–2019) проводилось в 2 больницах Пекина ($n = 456$: 326 — для создания, 130 — для валидации). Выявлены следующие факторы риска обострений: частые обострения в анамнезе и высокая оценка по CAT. Целью регистра являлось улучшение мониторинга и профилактики обострений, что способствует повышению КЖ и снижению нагрузки на здравоохранение. У пациентов с сердечной недостаточностью отмечен более высокий риск, что подчеркивает важность комплексного подхода [43].

Японский регистр пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: физическая активность, коморбидности и биомаркеры

В качестве переменных использовались следующие показатели:

- демографические характеристики (возраст, пол, анамнез курения (индекс курения, пачко-лет);
- стадия ХОБЛ по GOLD;
- уровень физической активности (количество шагов в день на основе индекса физической активности от умеренной до высокой интенсивности (*Moderate to Vigorous Physical Activity*) — MVPA);
- коморбидность (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и т. п.);
- дыхательная недостаточность (оценка по mMRC, CAT);
- лекарственное лечение (длительно действующие мускариновые антагонисты, ингаляционные ГКС);
- уровень С-реактивного белка.

Источниками данных для регистра пациентов с ХОБЛ являлась информация, собранная из 80 первичных медицинских учреждений и 460-кочной больницы (Японский Красный Крест Ишиномаки), а также данные, полученные через анкетирование и медицинские обследования. Данные о физической активности собираются с помощью акселерометров, а биомаркеры, такие как уровень С-реактивного белка, измеряются в клинической лаборатории [44].

Сингапурский регистр: использование электронных медицинских записей

В рамках исследования, проведенного в Сингапуре (2019), использовались данные из *SingHealth COPD and Asthma Data Mart* (SCDM), где информация о пациентах собиралась через систему электронных медицинских записей (EMR). Основные переменные:

- демографические сведения (возраст, пол);
- результаты лабораторных и радиологических исследований;
- история заболеваний;
- информация о назначенных и выданных медикаментах (ингаляторы, системные ГКС);
- данные о контроле над БА и функциональных тестах легких (показатели спирометрии и пикфлоуметрии).

Эти данные помогают выявлять факторы риска и разрабатывать новые стратегии управления ХОБЛ на глобальном уровне, что в конечном итоге будет способствовать улучшению здоровья населения [45].

Международные и многокультурные регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

GLORIA-AF и влияние хронической обструктивной болезни легких на клинические исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий

Регистр GLORIA-AF, охватывающий пациентов с фибрилляцией предсердий из разных стран ($n > 36\,000$), позволяет оценить влияние ХОБЛ на клинические исходы. У 6,2 % участников диагностирована ХОБЛ. Анализируются демографические данные, сопутствующие заболевания (включая ХОБЛ), образ жизни

(курение) и назначенные препараты (антикоагулянты, β -блокаторы). Регистр помогает выявить влияние ХОБЛ на выбор терапии, риск осложнений и смертность, а также соблюдение лечения. Эти данные способствуют развитию персонализированного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и ХОБЛ [46].

ECLIPSE: изучение биомаркеров и подтипов хронической обструктивной болезни легких в 12 странах

Регистр ECLIPSE, охватывающий 12 стран, направлен на выявление подтипов ХОБЛ и факторов, влияющих на прогрессирование заболевания. В нем используются ключевые переменные:

- ОФВ₁, ФЖЕЛ, оценка питания и мышечной массы (Fat-Free Mass Index — FFMi);
- сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет);
- биомаркеры (SP-D, CC16) и генетические данные.

Эти показатели позволяют оценивать тяжесть заболевания, коморбидность и прогноз, а также разрабатывать персонализированные стратегии лечения [47]. В исследовании учитывались морфологические данные КТ (эмфизема, размеры дыхательных путей), маркеры воспаления (уровень С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6), физическая активность (6-МШТ), клинические симптомы (оценка по респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ), MRC), уровень депрессии (по шкале самооценки уровня депрессии (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* — CES-D) и усталости (функциональная оценка усталости при лечении хронических заболеваний (*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* — FACIT)). Также анализировались частота обострений и использование медицинских ресурсов [48].

Регистр EARCO: Европейская база данных по дефициту α_1 -антитрипсина для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

EARCO (*European Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry*) представляет собой многоцентровое исследование, охватывающее ряд стран Европы — Данию, Ирландию, Португалию, Турцию, Германию и др. Основная цель регистра — изучение естественной истории и прогноза дефицита α_1 -антитрипсина у пациентов, что позволяет лучше понять влияние этого фактора на здоровье. В регистре собираются разнообразные переменные, включая социодемографические данные (возраст, пол, этническая принадлежность), информацию о наличии и типе легочных и печеночных заболеваний, а также данные о сопутствующей патологии, такой как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и остеопороз. Также учитываются факторы образа жизни (курение и потребление алкоголя) и семейная история заболеваний. Дополнительно в регистр включены данные о функциональных тестах легких, таких как спирометрия, и результаты опросников САТ и субъектив-

ных ощущений физического и психического здоровья человека (*EuroQoL 5-Dimension* — EQ-5D), при помощи которых оценивается КЖ пациентов. Сбор и анализ этих данных направлены на улучшение диагностики, лечения и управления состоянием пациентов с дефицитом α_1 -антитрипсина и на выявление возможных направлений для будущих исследований [49].

Региональные регистры пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в России: опыт и особенности

Регистр пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Пермском крае: эффективность программ лечения и анализ факторов риска

В исследовании регионального электронного клинического регистра пациентов с ХОБЛ в Пермском крае за период 2017–2019 гг. учитывались следующие переменные:

- возраст;
- ИМТ;
- степень одышки по mMRC;
- потребность в кислороде;
- частота обострений;
- результаты функциональных тестов легких и т. п.

По результатам анализа эффективности различных программ лечения и их влияния на летальность пациентов с ХОБЛ подчеркнута важность использования регистров для анализа и улучшения стратегий лечения, а также необходимость учета индивидуальных особенностей пациентов при выборе оптимальной тактики лечения для улучшения прогноза заболевания. По данным исследования, проведенного с использованием регистра пациентов с ХОБЛ, выявлены важные факторы, влияющие на летальность у пациентов данной категории, такие как отказ от вакцинации, а также оценена эффективность различных программ лечения. По результатам анализа данных регистра определены оптимальные стратегии лечения с учетом индивидуальных особенностей пациентов, что способствует улучшению прогноза заболевания и снижению летальности среди пациентов с ХОБЛ [50, 51]. В исследовании, основанном на клиническом регистре пациентов с ХОБЛ ($n = 1\,246$), проанализированы факторы, влияющие на летальность. Учитывались выраженность одышки по mMRC, ОФВ₁, коморбидность (БА, ишемическая болезнь сердца) и индекс коморбидности. Установлено, что при одышке, частых обострениях, бронхиальной секреции, снижении ОФВ₁ и высокой коморбидности повышается риск смерти. Подчеркнута также важность использования электронных регистров и телемедицинских решений, особенно системы «ПроМед» для сбора и анализа данных, что способствует более точному мониторингу, персонализированному лечению и улучшению исходов у пациентов с ХОБЛ [51, 52].

В исследовании на базе клинического регистра ХОБЛ в России была оценена эффективность динамического наблюдения с позиций структуры и со-

держания регистра. В электронную систему вносились данные о назначенной терапии (например, ингаляционные ГКС + длительно действующие β_2 -агонисты), вакцинации, симптомах, коморбидности. Эти переменные позволяли отслеживать эффективность лечения и профилактики в реальном времени. Отдельно отмечена значимость телемедицинских консультаций и регулярного анализа клинических данных. По результатам исследования подтверждено, что при ведении электронного регистра с включением ключевых переменных значительно повышается качество мониторинга и индивидуализации терапии пациентов с ХОБЛ [53].

Регистр пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Липецкой области: учет факторов риска и тяжести заболевания

В Липецкой области регистр был создан с целью систематизации данных о состоянии здоровья пациентов, улучшения диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Для формирования регистра обследованы 9 900 пациентов. Измеренные переменные включали индекс курения, который был разделен на следующие категории, благодаря которым оценивалось влияние курения на развитие ХОБЛ:

- < 10;
- 11–25;
- 25 пачко-лет.

Более чем у 80,2 % пациентов длительность заболевания ХОБЛ была значительной (> 10 лет), что указывает на необходимость ранней диагностики и активного наблюдения. Также была оценена степень тяжести ХОБЛ, классифицированная по 4 стадиям (I–IV), что позволяет врачам более точно определять тактику лечения и прогнозировать исход заболевания. Подчеркнута необходимость целенаправленных профилактических мер, повышения осведомленности о факторах риска и улучшения клинического наблюдения за пациентами с ХОБЛ для снижения заболеваемости и смертности [54].

Регистр пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в Челябинске: анализ заболеваемости и сопутствующих факторов

Созданный регистр пациентов с ХОБЛ и БА в Челябинске (Россия) служит важным инструментом для мониторинга и анализа заболеваемости. В регистре использовались демографические характеристики, такие как возраст и пол, которые позволяют анализировать заболеваемость в разных возрастных и гендерных группах и могут быть учтены при оценке различий в заболеваемости между мужчинами и женщинами, что может помочь в разработке целевых программ. Диагноз включает информацию о первичном и сопутствующих диагнозах, что позволяет отслеживать коморбидность и ее влияние на течение заболеваний. Данные о сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях или наличии сахарного диабета помогают

оценить риски и сложность лечения. Факторы риска, включая курение и воздействие загрязняющих веществ, позволяют выявлять основные причины заболеваемости. Такой показатель, как уровень заболеваемости, основанный на частоте обращений за медицинской помощью и госпитализаций, помогает оценить нагрузку на систему здравоохранения. Информация о лечении и его эффективности, включая назначение терапии и ее результаты, позволяет анализировать эффективность различных подходов к лечению. Эти данные способствуют не только отслеживанию динамики заболеваний, но и разработке целевых программ для улучшения здоровья населения и повышения качества медицинской помощи [55].

Заключение

Таким образом, благодаря анализу регистров и исследований выделены ключевые переменные для создания регионального регистра ХОБЛ. Среди демографических данных важны такие показатели, как возраст, пол, этническая принадлежность, образование и занятость. Клинические переменные включают анамнез курения, стадию ХОБЛ по GOLD, частоту обострений, выраженность симптомов (оценка с помощью mMRC, CAT), результаты спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ), наличие сопутствующих заболеваний и индекс коморбидности. Также следует учитывать данные о терапии (ингаляционные препараты, кислород), частоте госпитализаций, длительности пребывания в стационаре, КЖ и физической активности (например, 6-МШТ). Основными источниками информации могут быть электронные медицинские записи, административные и страховые базы данных. При использовании автоматизированного регистра следует ожидать обеспечения актуальности данных, улучшения мониторинга, повышения точности анализа и эффективности принятия клинических решений, а также улучшения качества помощи пациентам с ХОБЛ.

Литература

1. Naldi L., Chatenoud L. Registry research in dermatology. *Dermatol. Clin.* 2009; 27 (2): 185–191, vii. DOI: 10.1016/j.det.2008.11.004.
2. Drolet B., Johnson K. Categorizing the world of registries. *J. Biomed. Inform.* 2008; 41 (6): 1009–1020. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.01.009.
3. Solomon D., Henry R., Hogan J. et al. Evaluation and implementation of public health registries. *Public Health Rep.* 1991; 106 (2): 142–150. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1580226/>
4. Mulder D., Spicer J. Registry-based medical research: data dredging or value building to quality of care? *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108 (1): 274–282. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.060.
5. Pass H.I. Medical registries: continued attempts for robust quality data. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (6, Suppl. 2): S198–199. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181dcf957.
6. Mathis-Edenhofer S., Piso B. [Types of medical registries – definitions, methodological aspects and quality of the scientific work with registries]. *Wien. Med Wochenschr.* 2011; 161: 580–590. DOI: 10.1007/s10354-011-0040-5 (in German).
7. Bisdas T., Bohan P., Lescan M. et al. Research methodology and practical issues relating to the conduct of a medical device registry. *Clin. Trials.* 2019; 16 (5): 490–501. DOI: 10.1177/1740774519855395.
8. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M. et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in

- 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ*. 2022; 378: e069679. DOI: 10.1136/bmj-2021-069679.
9. Boers E., Barrett M., Su J.G. et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6 (12): e2346598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.
 10. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516.
 11. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Русакова Л.И., Салагай О.О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010–2022 гг. *Медицина*. 2023; 11 (3): 1–17. DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17.
 12. Yin P., Wu J., Wang L. et al. The burden of COPD in China and its provinces: findings from the global burden of disease study 2019. *Front. Public Health*. 2021; 10: 859499. DOI: 10.3389/fpubh.2022.859499.
 13. Pace W.D., Brandt E., Carter V.A. et al. COPD population in US primary care: data from the optimum patient care DARTNet research database and the advancing the patient experience in COPD registry. *Ann. Family Med*. 2022; 20 (4): 319–327. DOI: 10.1370/afm.2829.
 14. Couper D., LaVange L.M., Han M. et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS). *Thorax*. 2014; 69 (5): 491–494. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203897.
 15. Russo R., Coultas D., Ashmore J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research trial (COPD–SMART): results of recruitment and baseline patient characteristics. *Contemp. Clin. Trials*. 2015; 41: 192–201. DOI: 10.1016/j.cct.2015.01.018.
 16. Pasquale C.B., Choate R., McCreary G. et al. Self-reported COPD medication use and adherence in the COPD Foundation patient-powered research network. *Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 8 (4): 474–487. DOI: 10.15326/jcopdf.2021.0252.
 17. Prieto-Centurion V., Rolle A.J., Au D.H. et al. Multicenter study comparing case definitions used to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (9): 989–995. DOI: 10.1164/rccm.201406-1166OC.
 18. Regan E.A., Hokanson J.E., Murphy J.R. et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010; 7 (1): 32–43. DOI: 10.3109/15412550903499522.
 19. Maselli D.J., Bhatt S.P., Anzueto A. et al. Clinical epidemiology of COPD: insights from 10 years of the COPDGene study. *Chest*. 2019; 156 (2): 228–238. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.135.
 20. Lacasse Y., Krishnan J.A., Maltais F., Ekström M. Patient registries for home oxygen research and evaluation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 1299–1304. DOI: 10.2147/COPD.S204391.
 21. Hatam S., Scully S.T., Cook S. et al. A harmonised approach to curating research-ready datasets for asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD) in England, Wales and Scotland Using Clinical Practice Research Datalink (CPRD), Secure Anonymised Information Linkage (SAIL) Databank and DataLoch. *Clin. Epidemiol*. 2024; 16: 235–247. DOI: 10.2147/CLEP.S437937.
 22. Yawn B.P., Kaplan A., Pace W.D. et al. Advancing the patient experience (APEX) in COPD registry: study design and strengths. *J. Am. Board Fam. Med*. 2021; 34 (1): 22–31. DOI: 10.3122/jabfm.2021.01.200351.
 23. Jones R.C.M., Price D., Ryan D. et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir. Med*. 2014; 2 (4): 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70008-6.
 24. Smith C., Hiyoshi A., Hasselgren M. et al. The increased burden of morbidity over the life-course among patients with COPD: a register-based cohort study in Sweden. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2024; 19: 1375–1389. DOI: 10.2147/COPD.S459784.
 25. Rimland J.M., Abraha I., Luchetta M.L. et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnoses in healthcare databases: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016; 6 (6): e011777. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011777.
 26. Lacasse Y. et al. Patient registries for home oxygen research and evaluation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2019; 14: 1299–1304. DOI: 10.2147/COPD.S204391.
 27. Lisspers K., Johansson G., Jansson C. et al. Improvement in COPD management by access to asthma/COPD clinics in primary care: data from the observational PATHOS study. *Respir. Med*. 2014; 108 (9): 1345–1354. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.002.
 28. Bilde L., Rud Svenning A., Dollerup J. et al. The cost of treating patients with COPD in Denmark – a population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir. Med*. 2007; 101 (3): 539–546. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.06.020.
 29. Thomsen R.W., Lange P., Hellquist B. et al. Validity and under-recording of diagnosis of COPD in the Danish National Patient Registry. *Respir. Med*. 2011; 105 (7): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.012.
 30. Edwards C.L., Kaplan A.G., Yawn B.P. et al. Development of the advancing the patient experience in COPD registry: a modified Delphi study. *Chronic Obstr. Pulm. Dis*. 2021; 8 (1): 135–151. DOI: 10.15326/jcopdf.2020.0154.
 31. Nielsen A.O., Lange P., Hilberg O. et al. COPD and smoking status – it does matter: characteristics and prognosis of COPD according to smoking status. *Chronic Obstr. Pulm. Dis*. 2024; 11 (1): 56–67. DOI: 10.15326/jcopdf.2023.0433.
 32. Klitgaard A., Ibsen R., Hilberg O., Løkke A. Urban-rural and socio-economic differences in inhaled corticosteroid treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide register-based cross-sectional study. *Respir. Med*. 2024; 229: 107678. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107678.
 33. Lange P., Tøttenborg S.S., Sorknæs A.D. et al. Danish register of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Epidemiol*. 2016; 8: 673–678. DOI: 10.2147/CLEP.S99489.
 34. Rønn C., Sivapalan P., Eklöf J. et al. Hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia: association with the dose of inhaled corticosteroids. A nation-wide cohort study of 52 100 outpatients. *Clin. Microbiol. Infect*. 2023; 29 (4): 523–529. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.11.029.
 35. Moger T.A., Amundsen O., Tjerbo T. et al. Innovations in use of registry data (INOREG)-design of a registry-based study analyzing care pathways and outcomes for chronic patients. *Nord. J. Health Econ*. 2023; 6 (1): 129–146. DOI: 10.5617/njhe.10097.
 36. Hetlevik Ø., Melbye H., Gjesdal S. GP utilisation by education level among adults with COPD or asthma: a cross-sectional register-based study. *NPJ Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16027. DOI: 10.1038/nppcr.2016.27.
 37. Bakken I.J., Ariansen A.M.S., Knudsen G.P. et al. The Norwegian patient registry and the Norwegian registry for primary health care: research potential of two nationwide health-care registries. *Scand. J. Public Health*. 2020; 48 (1): 49–55. DOI: 10.1177/1403494819859737.
 38. Mueller S., Gottschalk F., Groth A. et al. Primary data, claims data, and linked data in observational research: the case of COPD in Germany. *Respir. Res*. 2018; 19 (1): 161. DOI: 10.1186/s12931-018-0865-1.
 39. Chorostowska-Wynimko J., Struniawski R., Sliwinski P. et al. The national alpha-1 antitrypsin deficiency registry in Poland. *COPD: J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015; 12 (Suppl. 1): 22–26. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021915.
 40. Salmen T., Traila D., Strambu I. R. The results of a three year analysis on sarcoidosis patients registered in the regis electronic registry. *Int. Med*. 2018; 15 (4): 7–13. DOI: 10.2478/inmed-2018-0025.
 41. Wang Y., He R., Ren X. et al. Developing and validating prediction models for severe exacerbations and readmissions in patients hospitalised for COPD exacerbation (SERCO) in China: a prospective observational study. *BMJ Open Respir. Res*. 2024; 11 (1): e001881. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001.
 42. Zhao X., Liu G., Liu D. et al. Clinical and economic burden of anxiety/depression among older adult COPD patients: evidence from the COPD-AD China Registry study. *Front. Psychiatry*. 2024; 14: 1221767. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1221767.
 43. Zhou Y., He S., Wang W. et al. Development and validation of prediction models for exacerbation, frequent exacerbations and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a registry study in North China. *COPD*. 2023; 20 (1): 327–337. DOI: 10.1080/15412555.2023.2263562.
 44. Kobayashi S., Chiba F., Ishida M. et al. Physical activity and outcomes in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: from the Ishinomaki COPD Network registry. *Respir. Investigat*. 2024; 62 (1): 107–112. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.10.007.

45. Lam S.S.W., Fang A.H.S., Koh M.S. et al. Development of a real-world database for asthma and COPD: the SingHealth-Duke-NUS-GSK COPD and Asthma Real-World Evidence (SDG-CARE) collaboration. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2023; 23 (1): 4. DOI: 10.1186/s12911-022-02071-6.
46. Romiti G.F., Corica B., Mei D.A. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: an analysis from the GLORIA-AF registry. *Europace.* 2024; 26 (1): euae021. DOI: 10.1093/europace/euae021.
47. Faner R., Tal-Singer R., Riley J.H. et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax.* 2014; 69 (7): 666–672. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204778.
48. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (4): 869–873. DOI: 10.1183/09031936.00111707.
49. Greulich T., Altraja A., Barrecheguren M. et al. Protocol for the EARCO registry: a pan-European observational study in patients with α_1 -antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00181–2019. DOI: 10.1183/23120541.00181-2019.
50. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность. *Практическая пульмонология.* 2020; (3): 40–48. Доступно на: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_40.pdf
51. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ факторов, ассоциированных с летальностью. *Вестник современной клинической медицины.* 2021; 14 (1): 62–68. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).62.
52. Беккер К.Н., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П., Каткова А.В. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных. *Уральский медицинский журнал.* 2019; 172 (4): 75–81. Доступно на: <http://elib.usma.ru/handle/usma/11365>
53. Мишланов В.Ю., Шубин И.В., Беккер К.Н. и др. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 78–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034.
54. Фатеева О.В., Прозорова Г.Г., Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В. Роль врача первичного звена в оказании помощи пациентам с хронической обструктивной болезнью легких. *Лечащий врач.* 2024; (3): 89–94. DOI: 10.51793/OS.2024.27.3.015.
55. Кузюкин Н.Н., Соловьева Ю.А. Прогностические факторы формирования диспансерной группы пациентов с ХОБЛ. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* 2024; (1): 804–820. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-1-804-820.
56. Bisdas T., Bohan P., Lescan M. et al. Research methodology and practical issues relating to the conduct of a medical device registry. *Clin. Trials.* 2019; 16 (5): 490–501. DOI: 10.1177/1740774519855395.
57. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M. et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022; 378: e069679. DOI: 10.1136/bmj-2021-069679.
58. Boers E., Barrett M., Su J.G. et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Netw. Open.* 2023; 6 (12): e2346598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.
59. Drapkina O., Kontsevaya A., Mukaneeva D. et al. [Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 507–516. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516 (in Russian).
60. Antonov N.S., Sakharova G.M., Rusakova L.I., Salagay O.O. [Dynamics of the incidence of respiratory diseases among the population of the Russian Federation in 2010–2022]. *Meditsina.* 2023; 11 (3): 1–17. DOI: 10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17 (in Russian).
61. Yin P., Wu J., Wang L. et al. The burden of COPD in China and its provinces: findings from the global burden of disease study 2019. *Front. Public Health.* 2021; 10: 859499. DOI: 10.3389/fpubh.2022.859499.
62. Pace W.D., Brandt E., Carter V.A. et al. COPD population in US primary care: data from the optimum patient care DARTNet research database and the advancing the patient experience in COPD registry. *Ann. Family Med.* 2022; 20 (4): 319–327. DOI: 10.1370/afm.2829.
63. Couper D., LaVange L.M., Han M. et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS). *Thorax.* 2014; 69 (5): 491–494. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203897.
64. Russo R., Coultas D., Ashmore J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease self-management activation research trial (COPD-SMART): results of recruitment and baseline patient characteristics. *Contemp. Clin. Trials.* 2015; 41: 192–201. DOI: 10.1016/j.cct.2015.01.018.
65. Pasquale C.B., Choate R., McCreary G. et al. Self-reported COPD medication use and adherence in the COPD Foundation patient-powered research network. *Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 8 (4): 474–487. DOI: 10.15326/jcopdf.2021.0252.
66. Prieto-Centurion V., Rolle A.J., Au D.H. et al. Multicenter study comparing case definitions used to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (9): 989–995. DOI: 10.1164/rccm.201406-1166OC.
67. Regan E.A., Hokanson J.E., Murphy J.R. et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD.* 2010; 7 (1): 32–43. DOI: 10.3109/15412550903499522.
68. Maselli D.J., Bhatt S.P., Anzueto A. et al. Clinical epidemiology of COPD: insights from 10 years of the COPDGene study. *Chest.* 2019; 156 (2): 228–238. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.135.
69. Lacasse Y., Krishnan J.A., Maltais F., Ekström M. Patient registries for home oxygen research and evaluation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 1299–1304. DOI: 10.2147/COPD.S204391.
70. Hatam S., Scully S.T., Cook S. et al. A harmonised approach to curating research-ready datasets for asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD) in England, Wales and Scotland Using Clinical Practice Research Datalink (CPRD), Secure Anonymised Information Linkage (SAIL) Databank and DataLoch. *Clin. Epidemiol.* 2024; 16: 235–247. DOI: 10.2147/CLEP.S437937.
71. Yawn B.P., Kaplan A., Pace W.D. et al. Advancing the patient experience (APEX) in COPD registry: study design and strengths. *J. Am. Board Fam. Med.* 2021; 34 (1): 22–31. DOI: 10.3122/jabfm.2021.01.200351.
72. Jones R.C.M., Price D., Ryan D. et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (4): 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70008-6.
73. Smith C., Hiyoshi A., Hasselgren M. et al. The increased burden of morbidity over the life-course among patients with COPD: a register-based cohort study in Sweden. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2024; 19: 1375–1389. DOI: 10.2147/COPD.S459784.
74. Rimland J.M., Abraha I., Luchetta M.L. et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnoses in healthcare da-

Поступила: 20.11.24
Принята к печати: 24.06.25

References

1. Naldi L., Chatenoud L. Registry research in dermatology. *Dermatol. Clin.* 2009; 27 (2): 185–191, vii. DOI: 10.1016/j.det.2008.11.004.
2. Drolet B., Johnson K. Categorizing the world of registries. *J. Biomed. Inform.* 2008; 41 (6): 1009–1020. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.01.009.
3. Solomon D., Henry R., Hogan J. et al. Evaluation and implementation of public health registries. *Public Health Rep.* 1991; 106 (2): 142–150. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1580226/>
4. Mulder D., Spicer J. Registry-based medical research: data dredging or value building to quality of care? *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108 (1): 274–282. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.060.
5. Pass H.I. Medical registries: continued attempts for robust quality data. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (6, Suppl. 2): S198–199. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181dcf957.
6. Mathis-Edenhofer S., Piso B. [Types of medical registries – definitions, methodological aspects and quality of the scientific work with registries]. *Wien. Med Wochenschr.* 2011; 161: 580–590. DOI: 10.1007/s10354-011-0040-5 (in German).

- tabases: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016; 6 (6): e011777. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011777.
26. Lacasse Y. et al. Patient registries for home oxygen research and evaluation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 1299–1304. DOI: 10.2147/COPD.S204391.
 27. Lisspers K., Johansson G., Jansson C. et al. Improvement in COPD management by access to asthma/COPD clinics in primary care: data from the observational PATHOS study. *Respir. Med.* 2014; 108 (9): 1345–1354. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.06.002.
 28. Bilde L., Rud Svenning A., Dollerup J. et al. The cost of treating patients with COPD in Denmark – a population study of COPD patients compared with non-COPD controls. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 539–546. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.06.020.
 29. Thomsen R.W., Lange P., Hellquist B. et al. Validity and under-recording of diagnosis of COPD in the Danish National Patient Registry. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.012.
 30. Edwards C.L., Kaplan A.G., Yawn B.P. et al. Development of the advancing the patient experience in COPD registry: a modified Delphi study. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2021; 8 (1): 135–151. DOI: 10.15326/jcopdf.2020.0154.
 31. Nielsen A.O., Lange P., Hilberg O. et al. COPD and smoking status – it does matter: characteristics and prognosis of COPD according to smoking status. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2024; 11 (1): 56–67. DOI: 10.15326/jcopdf.2023.0433.
 32. Klitgaard A., Ibsen R., Hilberg O., Løkke A. Urban-rural and socio-economic differences in inhaled corticosteroid treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide register-based cross-sectional study. *Respir. Med.* 2024; 229: 107678. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107678.
 33. Lange P., Tøttenborg S.S., Sørnæs A.D. et al. Danish register of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Epidemiol.* 2016; 8: 673–678. DOI: 10.2147/CLEP.S99489.
 34. Rønn C., Sivapalan P., Eklöf J. et al. Hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia: association with the dose of inhaled corticosteroids. A nation-wide cohort study of 52 100 outpatients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2023; 29 (4): 523–529. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.11.029.
 35. Moger T.A., Amundsen O., Tjerbo T. et al. Innovations in use of registry data (INOREG)-design of a registry-based study analyzing care pathways and outcomes for chronic patients. *Nord. J. Health Econ.* 2023; 6 (1): 129–146. DOI: 10.5617/njhe.10097.
 36. Hetlevik Ø., Melbye H., Gjesdal S. GP utilisation by education level among adults with COPD or asthma: a cross-sectional register-based study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16027. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.27.
 37. Bakken I.J., Ariansen A.M.S., Knudsen G.P. et al. The Norwegian patient registry and the Norwegian registry for primary health care: research potential of two nationwide health-care registries. *Scand. J. Public Health.* 2020; 48 (1): 49–55. DOI: 10.1177/1403494819859737.
 38. Mueller S., Gottschalk F., Groth A. et al. Primary data, claims data, and linked data in observational research: the case of COPD in Germany. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 161. DOI: 10.1186/s12931-018-0865-1.
 39. Chorostowska-Wynimko J., Struniawski R., Sliwinski P. et al. The national alpha-1 antitrypsin deficiency registry in Poland. *COPD: J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 12 (Suppl. 1): 22–26. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021915.
 40. Salmen T., Trila D., Strambu I. R. The results of a three year analysis on sarcoidosis patients registered in the regis electronic registry. *Int. Med.* 2018; 15 (4): 7–13. DOI: 10.2478/inmed-2018-0025.
 41. Wang Y., He R., Ren X. et al. Developing and validating prediction models for severe exacerbations and readmissions in patients hospitalised for COPD exacerbation (SERCO) in China: a prospective observational study. *BMJ Open Respir. Res.* 2024; 11 (1): e001881. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001.
 42. Zhao X., Liu G., Liu D. et al. Clinical and economic burden of anxiety/depression among older adult COPD patients: evidence from the COPD-AD China Registry study. *Front. Psychiatry.* 2024; 14: 1221767. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1221767.
 43. Zhou Y., He S., Wang W. et al. Development and validation of prediction models for exacerbation, frequent exacerbations and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a registry study in North China. *COPD.* 2023; 20 (1): 327–337. DOI: 10.1080/15412555.2023.2263562.
 44. Kobayashi S., Chiba F., Ishida M. et al. Physical activity and outcomes in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: from the Ishinomaki COPD Network registry. *Respir. Investigat.* 2024; 62 (1): 107–112. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.10.007.
 45. Lam S.S.W., Fang A.H.S., Koh M.S. et al. Development of a real-world database for asthma and COPD: the SingHealth-Duke-NUS-GSK COPD and Asthma Real-World Evidence (SDG-CARE) collaboration. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2023; 23 (1): 4. DOI: 10.1186/s12911-022-02071-6.
 46. Romiti G.F., Corica B., Mei D.A. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: an analysis from the GLORIA-AF registry. *Europace.* 2024; 26 (1): euae021. DOI: 10.1093/europace/euae021.
 47. Faner R., Tal-Singer R., Riley J.H. et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. *Thorax.* 2014; 69 (7): 666–672. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204778.
 48. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (4): 869–873. DOI: 10.1183/09031936.00111707.
 49. Greulich T., Altraja A., Barrecheguren M. et al. Protocol for the EARCO registry: a pan-European observational study in patients with α 1-antitrypsin deficiency. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00181–2019. DOI: 10.1183/23120541.00181-2019.
 50. Shubin I.V., Mishlanov V.Yu., Koshurnikova E.P. [Clinical electronic registry of patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the effectiveness of drug therapy and vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their impact on mortality]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (3): 40–48. Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2020_40.pdf (in Russian).
 51. Shubin I.V., Mishlanov V.Yu., Koshurnikova E.P. [Clinical electronic registry of patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of factors associated with mortality]. *Bull. Modern Clin. Med.* 2021; 14 (1): 62–68. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).62-68 (in Russian).
 52. Bekker K.N., Mishlanov V.J., Koshurnikova E.P., Katkova A.V. [Algorithm for optimizing dynamic monitoring of patients with combined COPD and cardiovascular disease using data from a regional electronic registry]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 172 (4): 75–81. Available at: <http://elib.usma.ru/handle/usma/11365> (in Russian).
 53. Mishlanov V.Yu., Shubin I.V., Bekker K.N. et al. [Analysis of the electronic clinical registry of patients with chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of dynamic monitoring and various treatment programs]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (1): 78–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034 (in Russian).
 54. Fateeva O.V., Prozorova G.G., Kozhevnikova S.A., Tribuntseva L.V. [The role of the primary care physician in assisting patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Lechashchiy vrach.* 2024; (3): 89–94. DOI: 10.51793/OS.2024.27.3.015 (in Russian).
 55. Kuzyukin N.N., Solovyeva Yu.A. [The role of chronic respiratory diseases (OD) in the structure of general incidence as a tool for planning the observation of these patients]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki.* 2024; (1): 804–820. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-1-804-820 (in Russian).

Received: November 20, 2024

Accepted for publication: June 24, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Яровой Николай Дмитриевич — ординатор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-статистик Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» Департамента здравоохранения Томской области; тел.: (3822) 64-48-01; e-mail: koly-yarovoy@yandex.ru (SPIN-код: 1707-4330; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-6095>)

Nikolay D. Yarovoy, Resident, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in Clinical Laboratory Diagnostics, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Medical Statistician, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit No.2”, Tomsk Region Healthcare Department; tel.: (3822) 64-48-01; e-mail: koly-yarovoy@yandex.ru (SPIN-code: 1707-4330; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-6095>)

Тетенева Анна Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 2» Департамента здравоохранения Томской области; тел.: (3822) 64-44-65; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru (SPIN-код: 9472-4472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>)

Anna V. Teteneva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics with a course of therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Deputy Chief Physician for clinical and expert work, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Medical and Sanitary Unit No.2”, Tomsk Region Healthcare Department; tel.: (3822) 64-44-65; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru (SPIN-code: 9472-4472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>)

Беспалова Инна Давидовна — д. м. н., заведующая кафедрой, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педи-

атрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1917); e-mail: bespalova.id@ssmu.ru (SPIN-код: 6852-6200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4513-6329>)

Inna D. Bespalova, Doctor of Medicine, Head of Department, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a course of therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 64-44-65 (add. 1917); e-mail: bespalova.id@ssmu.ru (SPIN-code: 6852-6200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4513-6329>)

Тетевев Константин Федорович — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1917); e-mail: tetenev.kf@ssmu.ru (SPIN-код: 6302-1901; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-6589>)

Konstantin F. Tetenev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a course of therapy of the Pediatric Faculty, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1917); e-mail: tetenev.kf@ssmu.ru (SPIN-code: 6302-1901; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-6589>)

Мишустина Елена Львовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 (доб. 1917); e-mail: mishustina.el@ssmu.ru (SPIN-код: 1425-0791; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2498-801X>)

Elena L. Mishustina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Funded Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (3822) 90-11-01 (add. 1917); e-mail: mishustina.el@ssmu.ru (SPIN-code: 1425-0791; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2498-801X>)

Участие авторов

Яровой Н.Д. — сбор и обработка материала, написание текста

Тетенева А.В. — научная идея, концепция статьи, написание и редактирование текста

Беспалова И.Д. — научная идея, концепция статьи, написание и редактирование текста

Тетевев К.Ф. — написание и редактирование текста

Мишустина Е.Л. — 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

Yarovoy N.D. — collection and processing of the material, text writing

Teteneva A.V. — scientific idea, article concept, text writing and editing

Bespalova I.D. — scientific idea, article concept, text writing and editing

Tetenev K.F. — text writing and editing

Mishustina E.L. — text writing and editing

All authors contributed equally to the research, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Приобретенные кожно-легочные синдромы

Т.А.Гостева¹ ✉, Р.В.Саранюк²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины»: 307250, Россия, Курская обл., Курчатов, ул. Энергетиков, 10

² Кабинет дерматологии и венерологии «Дерма Эксперт»: 305006, Россия, Курск, проспект Анатолия Дериглазова, 1, офис 3

Резюме

Поражения кожи и ее придатков на фоне заболеваний органов дыхания являются достаточно частым явлением, наблюдаемым в рутинной клинической практике. Патологические изменения кожи и ее придатков могут манифестировать в качестве проявления мультисистемного генетического заболевания как проявления хронических заболеваний легких или в качестве приобретенных синдромов с сочетанным поражением кожи, ее придатков и органов дыхания. Патологические изменения кожи и ее придатков на фоне поражения органов дыхания могут быть обусловлены наличием тяжелой системной патологии (синдром Базекса, гранулематоз с полиангиитом, синдром Лефгрена), но в то же время могут быть единственным клиническим признаком заболевания (синдром желтых ногтей). **Целью** работы является описание клинической картины приобретенных кожно-легочных синдромов (ПКЛС), включая синдром Базекса, гранулематоз с полиангиитом, синдром Лефгрена и синдром желтых ногтей, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и синдром Шегрена, с акцентом на известные клинические проявления со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания. **Заключение.** Выявление отдельных симптомов и синдромального компонента конкретного заболевания является очень сложной задачей, при решении которой требуются глубокие академические и клинические знания со стороны врача. Разнообразие клинических поражений кожи, ее придатков и органов дыхания в рамках ПКЛС может представлять трудности в рамках рутинного приема. В рамках данной статьи предпринята попытка описать основные приобретенные ПКЛС, встречающиеся в рутинной практике как пульмонолога, так и дерматолога, с акцентом на клинические проявления данных синдромов со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания.

Ключевые слова: синдром Базекса, гранулематоз с полиангиитом, синдром Лефгрена, синдром желтых ногтей, кожно-легочные синдромы.

Конфликт интересов. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

© Гостева Т.А., Саранюк Р.В., 2025

Для цитирования: Гостева Т.А., Саранюк Р.В. Приобретенные кожно-легочные синдромы. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 706–713. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-706-713

Acquired skin-pulmonary syndromes

Tatiana A. Gosteva¹ ✉, Roman V. Saranyuk²

¹ “Kurchatov Center for Modern Medicine” Limited Liability Company: ul. Energetikov 10, Kursk region, Kurchatov, 307250, Russia

² Cabinet of Dermatology and Venereology “Derma Expert”: prospect Anatoliya Deriglazova 1, office 3, Kursk, 305006, Russia

Abstract

Lesions of the skin and its appendages against the background of respiratory diseases are fairly common in routine clinical practice. Abnormal changes in the skin and its appendages can manifest as signs of a multisystem genetic disease, chronic lung diseases, or acquired syndromes with combined lesions of the skin, its appendages, and respiratory organs. Abnormal changes in the skin and its appendages against the background of respiratory diseases can be linked to a severe systemic condition (Bazex syndrome, granulomatosis with polyangiitis, Löfgren’s syndrome), but at the same time can be the only clinical sign of the disease (yellow nail syndrome). **The aim** of this work is to describe the clinical features of acquired skin-pulmonary syndromes, including Bazex syndrome, granulomatosis with polyangiitis, Löfgren’s syndrome, yellow nail syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and Sjogren syndrome, with an emphasis on the known clinical manifestations in the skin, its appendages and respiratory organs. **Conclusion.** Identification of distinct symptoms and syndromic nature of a specific disease is a very complex task, requiring deep academic and clinical knowledge of the physician. The variety of clinical lesions of the skin, its appendages, and respiratory organs associated with skin-pulmonary syndromes may create challenges during a routine appointment. In this article, the authors attempted to describe the main acquired skin-pulmonary syndromes encountered in the routine practice of both a pulmonologist and a dermatologist, with an emphasis on the clinical manifestations of these syndromes in the skin, its appendages, and respiratory organs.

Key words: Bazex syndrome, granulomatosis with polyangiitis, Löfgren syndrome, yellow nail syndrome, skin-pulmonary syndrome.

Conflict of interest. The authors have confirmed that they have no conflicts of interest to report.

Funding. The manuscript was prepared using the personal funds of the authors.

© Gosteva T.A., Saranyuk R.V., 2025

For citation: Gosteva T.A., Saranyuk R.V. Acquired skin-pulmonary syndromes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 706–713 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-706-713

Дыхательная система и кожа имеют тесные физиологические и патологические связи. F.S.Abdalrazik et al. [1] выявлено, что процесс старения кожи напрямую связан с наличием хронического воспаления

на фоне хронической обструктивной болезни легких, что было подтверждено в более поздних работах [2].

Более того, наличие хронической патологии дыхательной системы может привести к формированию

у пациентов характерных клинических проявлений, например гипертрофической остеоартропатии (ногти Гиппократата) (рис. 1А). Клинически данное патологическое состояние хорошо диагностируется при помощи оценки симптома (окна) Шамрота – исчезновение ромбовидной щели между сопоставленными вместе ногтями противоположных кистей (положительный симптом) (см. рис. 1В) [3].

Также определенная анатомо-физиологическая общность кожи, ее придатков и органов дыхания подчеркивается при их сочетанном вовлечении в патологический процесс при ряде синдромов. Сочетанные поражения кожи и органов дыхания отмечаются при таких тяжелых наследственных заболеваниях, как синдром Рандю–Ослера–Вебера [4], синдром Берта–Хогг–Дюбе [5], синдром Элерса–Данло [6], нейрофиброматоз 1-го типа [7], туберозный склероз [8],

синдром Клиппеля–Треноне [9], *Cutis laxa* [10], синдром Германски–Пудлака [11], врожденный дискератоз [12] и ряде других расстройств.

Помимо разнообразных в своих клинических проявлениях наследственных синдромов кожа, ее придатки и органы дыхания сочетано поражаются при ряде приобретенных синдромов, появление которых происходит в течение жизни пациента. В рамках статьи данные расстройства имеют условное общее название «приобретенные кожно-легочные синдромы» (ПКЛС), подчеркивая тем самым характер их клинической картины. К данным расстройствам были отнесены синдром Базекса, гранулематоз с полиангиитом, синдром Лефгрена, синдром желтых ногтей, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и синдром Шегрена.

Целью данной работы является описание клинической картины указанных приобретенных ПКЛС с акцентом на известные клинические проявления со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания.

Клиническая картина приобретенных кожно-легочных синдромов

Учитывая разнообразие клиники некоторых синдромов, знание их основных проявлений со стороны различных органов и систем с акцентом на кожные и легочные поражения может помочь клиницистам и существенно ускорить дифференциально-диагностический поиск (табл. 1).

Синдром Базекса

Синдром Базекса (акрокератоз псориазиформный Базекса, акрокератоз паранеопластический) – редкое заболевание кожи, относящееся к облигатным паранеопластическим дерматозам. Синдром Базекса представляет собой ассоциацию псориазиформных высыпаний на коже на фоне плоскоклеточного рака преимущественно верхних отделов дыхательных путей. Данное заболевание было описано *A. Bazex* (1965) [13]. Этиопатогенез заболевания остается неизвестным. Предполагается, что основу заболевания могут составлять 3 основных патогенетических пути:

- Th2-иммунный сдвиг, индуцированный плоскоклеточным раком легких;
- продукция опухолями большого количества факторов роста;
- иммунные реакции на карцинома-ассоциированные антигены [14–17].

Согласно *A. Bazex* и *A. Griffiths* [18] кожные проявления при данном синдроме проходят 3 стадии развития:

- I: симметричное поражение завитков ушных раковин, носа, пальцев кистей и стоп. Высыпания представляют собой папулы и бляшки розового цвета, с нечеткими границами и умеренным шелушением на поверхности. Единственной жалобой пациентов на этой стадии может быть зуд [19, 20];
- II: отмечается выраженное распространение высыпаний. Очаги приобретают красный или красносинюшный цвет. Поражения распространяются



Рис. 1. Гипертрофическая остеоартропатия у пациента с хронической обструктивной болезнью легких: А – общий вид пораженных ногтей; В – положительный симптом Шамрота

Figure 1. Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: A, general appearance of the affected nails; B, positive Shamroth sign

Таблица 1
Основные клинические проявления приобретенных кожно-легочных синдромов
Table 1
Main clinical manifestations of acquired skin-pulmonary syndromes

Синдром	Поражения кожи и ее придатков	Поражения органов дыхания	Поражения других органов и систем
Синдром Базекса	Псориазiformные высыпания преимущественно в дистальных отделах конечностей	Рак легких	Злокачественные неоплазии различной локализации
Гранулематоз с полиангиитом	Ангииты кожи	Инфильтраты в легких	Поражения уха, горла и носа, поражения почек и органов зрения
		Ателектазы	
		Бронхоэктазы	
Синдром Ледгрена	Узловатая эритема	Лимфаденопатия грудных лимфатических узлов	Поражения костно-суставной системы
Синдром желтых ногтей	Дистрофия ногтей	Бронхоэктатическая болезнь	Лимфедема
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	Лейкоцитокластический васкулит кожи	Бронхиальная астма	Тяжелые поражения сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, нервной систем
	Инфаркты кожи	Ринит	
	Сетчатое ливедо	Синусит	
Синдром Шегрена	Выраженный склероз кожи	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Поражение органов зрения, костно-суставной и нервной систем, печени, почек, щитовидной железы, развитие злокачественных неоплазий
		Лимфоцитарный бронхит	

на кожу лица, всю площадь ладоней и подошв кроме их центральных частей. В патологический процесс вовлекаются ногтевые пластины. На этой стадии пациент испытывает дискомфорт и боль вследствие многочисленных трещин на коже стоп и кистей [21–23];

- III: тяжелое течение заболевания с выраженным болевым синдромом, ассоциируемое с неподдающейся терапии карциномой. Отмечается распространение очагов поражения в области туловища, разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов, тыльных поверхностей кистей и стоп. Наряду с папулосквамозными могут отмечаться и везикуло-буллезные очаги с преимущественной локализацией в области кистей и стоп. Отмечаются выраженные дистрофические изменения ногтей [22, 24–28].

Кожные проявления выявляются примерно на 6 мес. раньше симптомов карциномы, однако эта закономерность проявляется не всегда. Приблизительно в 30 % случаев кожные проявления синдрома Базекса наблюдаются после выявления карциномы [20–22]. Самой частой причиной развития синдрома Базекса является рак легких, что подтверждается результатами ряда многочисленных клинических наблюдений [29–33]. Менее частыми причинами развития данного синдрома являются злокачественные опухоли пищевода [30], полости рта [31], головы и шеи [16].

Гранулематоз с полиангиитом

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, центрофациальная гранулема, гангренизирующая гранулема) представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся некротизирующим гранулематозным васкулитом в сосудах мелкого и сред-

него калибра, что клинически проявляется преимущественным поражением почек, верхних и нижних дыхательных путей [32]. Первые описания заболевания были опубликованы в 1897 и 1931 гг. *H. Klinger* [33]. Немного позже *F. Wegener* (1936) описана серия случаев данного расстройства [34], а в 1954 г. *G. C. Godman* и *J. Hurg* описана классическая триада симптомов данного заболевания:

- системный некротизирующий ангиит;
- некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей;
- некротизирующий гломерулонефрит [32].

Этиопатогенез заболевания остается неизвестным. Предполагается, что основу формирования гранулематозного воспаления с васкулитом и некрозом тканей составляют аутоиммунные процессы [35].

Гранулематоз с полиангиитом характеризуется яркой клинической картиной со стороны органов дыхания, наблюдаемой у 75–90 % пациентов в зависимости от локализации патологического процесса [32]. Так, поражения верхних дыхательных путей встречаются в 95 % случаев заболевания. Наиболее характерными расстройствами данной области являются хронический синусит, седловидная деформация носа, подвздошный стеноз трахеи, ринит, носовые кровотечения, язвы слизистых рта и полости носа [36].

В 71 % случаев поражения легких при гранулематозе с полиангиитом проявляются в виде образования диффузных легочных инфильтратов. Также у пациентов может отмечаться развитие ателектазов, плеврального выпота, кавитации паренхимы легких, легочный фиброз и легочная гипертензия. У пациентов могут наблюдаться одышка, боль в области плевры и дискомфорт в груди, эпизоды кровохарканья [37].

Примерно у 45 % больных гранулематозом с полиангиитом наблюдаются поражения кожи [32].

Следует отметить, что кожные проявления гранулематоза с полиангиитом являются неспецифическими и обычно локализируются на коже нижних конечностей. Наиболее распространенным является поражение кожи по типу лейкоцитокластического ангиита (пурпура, некроз, изъязвление кожи), но также могут отмечаться пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо и крапивница [38].

К другим важным проявлением гранулематоза с полиангиитом относятся поражения органов зрения (конъюнктивит, дакриоцистит, кератит, увеит, склерит, васкулит зрительного нерва, окклюзия артерий сетчатки, диплопия) [39], органов слуха (серозный отит, потеря слуха) [36], поражения костно-мышечной системы (миалгии и артралгии, артриты крупных суставов) [36], поражение головного мозга (пахименингит, нейропатия черепных нервов, васкулит головного мозга) [36], поражения почек (острая почечная недостаточность) [40].

Синдром Лефгрена

Синдром Лефгрена представляет собой острую, тяжелую форму саркоидоза, характеризующую наличием у пациента классической триады симптомов:

- внутригрудная лимфаденопатия;
- узловатая эритема;
- двусторонний острый артрит [40–42].

В настоящий момент к характерным симптомам синдрома Лефгрена также относятся увеит и лихорадка [43]. Впервые данное заболевание было описано *S. Löfgren* в 1953 г. [44, 45]. Несмотря на то, что синдром Лефгрена обычно имеет благоприятный прогноз [46], клинические проявления данного состояния могут иметь очень тяжелое течение. Так, поражения органов дыхания при саркоидозе характеризуется наличием у пациентов двустороннего увеличения лимфатических узлов ворот легких и паратрахеальных лимфатических узлов (триада Гарланда) [46]. Со стороны кожи наиболее характерным клиническим признаком синдрома Лефгрена является узловатая эритема. Поражения при узловатой эритеме на фоне синдрома Лефгрена обычно представляют собой папулы и узлы ярко-красного цвета, болезненные, с саморазрешением в течение 6 нед. в очаги поствоспалительной гиперпигментации [47].

К другим проявлениям заболевания относятся артриты и артропатии [48], поражения глаз (панувеит, потеря зрения) [49].

Синдром желтых ногтей

Синдром желтых ногтей — хроническое приобретенное заболевание, включающее в себя триаду симптомов:

- поражение ногтей;
- поражение легких;
- лимфедема [50].

Впервые данный синдром был описан *J. Heller* (1927) [51]. Позже *P.D. Samman* и *W.F. White* (1964) описана серия клинических случаев, в которой показана связь между поражением ногтевых пластин и лимфедемой [52]. Предполагается, что основу заболевания составляет микроваскулопатия, приводящая к потере белка через стенки сосудов и формированию отеков [53]. Также есть данные о роли диоксида титана (TiO_2) в развитии заболевания [54].

Следует также отметить, что на сегодняшний день описано достаточно много сопутствующих расстройств со стороны органов дыхания, которые также необходимо учитывать при установлении диагноза синдрома желтых ногтей (табл. 2).

Наиболее часто наблюдаемыми симптомами у пациентов с синдромом желтых ногтей являются кашель и одышка. При инструментальном обследовании у пациентов чаще всего диагностируются риносинусит, плевральный выпот, двусторонний апикальный фиброз легких и кистозные поражения, очаговые альвеолярные инфильтраты.

Поражения ногтей при синдроме желтых ногтей является самым хорошо визуализируемым признаком заболевания. Для синдрома желтых ногтей характерно наличие дисхромии и различных типов ониходистрофий [60–62] (табл. 3, рис. 2).

Ногти пациентов с синдромом желтых ногтей становятся мутными, приобретают светло- или грязно-желтый цвет. Также отмечается наличие онихолизиса, склеронихии, нарушения целостности кутикулы и мутная или отсутствующая лунка.

К другим проявлениям заболевания относится наличие лимфедемы у 29–80 % пациентов, которая зачастую может быть первым признаком заболевания [51].

Таблица 2
Частота встречаемости сопутствующих расстройств со стороны органов дыхания при синдроме желтых ногтей, %

Table 2
Associated respiratory disorders in yellow nail syndrome (prevalence), %

Общие симптомы	Поражения верхних отделов дыхательной системы	Поражения легких
Кашель, одышка (56 %) [54]	Риносинусит (14–83 %) [54–57]	Плевральный выпот (14–46 %) [54, 55]
–	–	Двусторонний апикальный фиброз [58, 59]
–	–	Очаговые альвеолярные инфильтраты [58, 59]
–	–	Кистозные поражения [58, 59]
–	–	Бронхоэктатическая болезнь (44 %) [58]

Таблица 3
Поражения ногтей, характерные для синдрома желтых ногтей

Table 3
Nail lesions characteristic of yellow nail syndrome

Атрофические поражения ногтей	Состояние кутикулы	Состояние лунки ногтей
Изменение цвета (дисхромия) ногтей:	Нарушение целостности или отсутствие кутикулы	Мутная или отсутствующая лунка
• лейконихия		
• ксантонихия		
• хлоронихия		
Склеронихия	–	–
Онихолизис	–	–



Рис. 2. Поражение ногтей кистей при синдроме желтых ногтей

Figure 2. Nail plate lesions of the hands in yellow nail syndrome

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс) представляет собой заболевание из группы ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов и характеризуется поражением сосудов различного калибра в сочетании с поражением органов дыхания (бронхиальная астма (БА), риносинусит) и изменениями показателей в периферической крови (эозинофилия) [63]. Впервые данное расстройство было описано J. Churg и L. Strauss (1951) как аллергический гранулематоз и васкулит [63], а в 1990 г. заболевание получило свое настоящее название [64].

Со стороны органов дыхания эозинофильный гранулематоз с полиангиитом проявляется развитием БА, которая наблюдается у 96–100 % пациентов. Помимо БА, у пациентов отмечается наличие синусита, ринита и полипоза полости носа [64]. Ринит является второй по частоте жалобой пациентов после БА и развивается примерно у 75 % пациентов [65–67].

Со стороны кожи заболевание проявляется развитием лейкоцитокластического васкулита с формированием нетромбоцитопенической пальпируемой пурпуры, узелков на коже головы, крапивницы, инфарктов кожи и сетчатого ливеда [68, 69].

К другим не кожно-легочным поражениям при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом относятся поражения сердечно-сосудистой системы (миокардит, перикардит, кардиомиопатия) [70], пищеварительной системы (эозинофильный гастроэнтерит, мезентериальный васкулит, некротизирующий некалькулезный холецистит, панкреатит, эозинофильное поражение печени) [67], мочевыделительной системы (некротизирующий серповидноклеточный гломерулонефрит) [68], нервной системы (смешанная сенсомоторная периферическая нейропатия, паралич черепных нервов, васкулиты центральной нервной системы) [69, 70].

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (синдром Гужеро—Шегрена, сухой синдром) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез (преимущественно слюнных и слезных), сопровождающееся развитием гипергаммаглобулинемии и наличием различных сывороточных аутоантител, включая Ro/SSA и La/SSB, которые считаются маркерами заболевания [71].

Отсутствие работы экзокринных желез обуславливает разнообразную клиническую картину данного синдрома, включающую поражение большого количества органов и систем. Со стороны органов дыхания у пациентов с синдромом Шегрена может отмечаться сухость слизистой оболочки носа и трахеи (ксеротрахея), сопровождающееся хроническим сухим кашлем, одышкой [71]. Также отмечается наличие перибронхиального и / или перибронхиолярного мононуклеарного воспаления, включая обструкцию мелких дыхательных путей, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, лимфоцитарный бронхолит [72–74].

На коже при синдроме Шегрена отмечается выраженный ксероз, сопровождающийся интенсивным зудом [75]. Более редкими дерматологическими проявлениями синдрома Шегрена являются кожный васкулит, проявляющийся в виде пальпируемой пурпуры [75–77].

Не кожно-легочные проявления синдрома Шегрена включают поражение органов зрения (ксерофтальмия) [77], костно-суставной системы (феномен Рейно, артропатия Жакку) [78–80], поражение печени (гепатомегалия) [81], почек (интерстициальный нефрит, нефрокальциноз, ацидоз) [82], поражение щитовидной железы (гипотиреоз) [83], нервной системы (периферическая сенсорная и сенсомоторная нейропатия) [84, 85], развитие злокачественных неоплазий (В-клеточная лимфома) [86].

Заключение

Поражение кожи, ее придатков и органов дыхания в рамках приобретенных синдромов имеет яркую,

разнообразную клиническую картину, что может вызывать трудности у специалистов в ходе дифференциальной диагностики. Знание клинических проявлений, особенностей течения поражений кожи и органов дыхания в рамках приобретенных ПКЛС может существенно ускорить процесс установления диагноза, что, в свою очередь, поможет клиницистам с выбором рациональной тактики ведения данной группы пациентов.

Литература / References

- Saad Abdalrazik F., Bedair N.I., Yassen N.N. Skin aging in patients with chronic obstructive pulmonary disease of different ages. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2021; 70 (3): 325–330. DOI: 10.4103/ejcdt.ejcdt_215_19.
- Melzer T., Graf V., Kronseder A. et al. Skin markers of premature ageing in patients with COPD: results from COSYCONET. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (22): 6972. DOI: 10.3390/jcm13226972.
- Motswaledi M.H., Mayayise M.C. Nail changes in systemic diseases. *S. Afr. Fam. Pract.* 2010; 52 (5): 409–413. DOI: 10.1080/20786204.2010.10874016.
- Federación Española de Enfermedades Raras. Available at: <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras> [Accessed: January 6, 2022].
- Birt A.R., Hogg G.R., Dubé W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch. Dermatol.* 1977; 113 (12): 1674–1677. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/538004>
- Cortini F., Villa C. Ehlers-Danlos syndromes and epilepsy: an updated review. *Seizure.* 2018; 57: 1–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.02.013.
- Solares I., Vinal D., Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev. Clin. Esp. (Barc.).* 2022; 222 (8): 486–495. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.02.007.
- Hyman M.H., Whittemore V.H. National Institutes of health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (5): 662–665. DOI: 10.1001/archneur.57.5.662.
- Naganathan S., Tadi P. Klippel–Trenaunay–Weber Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025: NBK558989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
- Berk D.R., Bentley D.D., Bayliss S.J. et al. Cutis laxa: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66 (5): 842.e1–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.004.
- Hermansky F., Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. *Blood.* 1959; 14 (2): 162–169. *Blood.* 2016; 127 (14):1731. DOI: 10.1182/blood-2016-01-696435.
- Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br. J. Haematol.* 2000; 110 (4): 768–779. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02109.x.
- Bazex A., Salvador R., Dupre A., Christol B. Syndrome paraneoplasique a type d'hyperkeratose des extremités. Guérison apres le traitement de l'epithelioma larynge. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 1965; 72: 182.
- Amano M., Hanafusa T., Chikazawa S. et al. Bazex syndrome in lung squamous cell carcinoma: high expression of epidermal growth factor receptor in lesional keratinocytes with Th2 immune shift. *Case Rep. Dermatol.* 2016; 8 (3): 358–362. DOI: 10.1159/000452827.
- Bolognia J.L., Brewer Y.P., Cooper D.L. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70 (4): 269–280. DOI: 10.1097/00005792-199107000-00004.
- Eckstein J., Healy E., Jain A. et al. A series of typical and atypical cases of Bazex syndrome: Identifying the red herring to avoid delaying cancer treatment. *Clin. Case Rep.* 2020; 8 (11): 2259–2264. DOI: 10.1002/ccr3.3133.
- Stone S.P., Buescher L.S. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin. Dermatol.* 2005; 23 (3): 301–306. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.06.011.
- Bazex A., Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica – a new cutaneous marker of malignancy. *Br. J. Dermatol.* 1980; 103 (3): 301–306. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb07248.x.
- Sharma V., Sharma N.L., Ranjan N. et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): case report and review of literature. *Dermatol. Online J.* 2006; 12 (1): 11. DOI: 10.5070/D34fz6f008.
- Zarzour J.G., Singh S., Andea A., Cafardi J.A. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): report of a case associated with small cell lung carcinoma and review of the literature. *J. Radiol. Case Rep.* 2011; 5 (7): 1–6. DOI: 10.3941/jrcr.v5i7.663.
- Hsu Y.S., Lien G.S., Lai H.H. et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J. Gastroenterol.* 2000; 35 (6): 460–464. DOI: 10.1007/s005350070092.
- Hempen A., Samartzis E.P., Kamarachev J. et al. Acrokeratosis paraneoplastica in serous ovarian carcinoma: case report. *BMC Cancer.* 2015; 15: 507. DOI: 10.1186/s12885-015-1527-z.
- Mititelu R., Powell M. A case report of resolution of acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) post resection of non-small-cell lung carcinoma. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2019; 7: 2050313X19881595. DOI: 10.1177/2050313X19881595.
- Pecora A.L., Landsman L., Imgrund S.P., Lambert W.C. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex' syndrome). Report of a case and review of the literature. *Arch. Dermatol.* 1983; 119 (10): 820–826. DOI: 10.1001/archderm.119.10.820.
- Ikeda K., Kanno K., Otani Y., Ito M. A case of Bazex syndrome. *Intern Med.* 2022; 61 (3): 443–444. DOI: 10.2169/internalmedicine.7568-21.
- Aoshima Y., Karayama M., Sagisaka S. et al. Synchronous occurrence of Bazex syndrome and remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a patient with lung cancer. *Intern Med.* 2019; 58 (22): 3267–3271. DOI: 10.2169/internalmedicine.3032-19.
- Zhao J., Zhang X., Chen Z., Wu J.H. Case report: Bazex syndrome associated with pulmonary adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (2): e2415. DOI: 10.1097/MD.0000000000002415.
- George C., Diaz-Cano S., Creamer D. An unusual cause for a psoriasisiform dermatosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017; 42 (1): 115–117. DOI: 10.1111/ced.12992.
- Fleming J.D., Stefanato C.M., Attard N.R. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39 (8): 955–956. DOI: 10.1111/ced.12353.
- Humphrey S.R., Hussain A.S., Chandran R. et al. Acute onset of acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (6): 677–678. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.5622.
- Dabas G., De D., Handa S. et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *QJM.* 2018; 111 (1): 63–64. DOI: 10.1093/qjmed/hcx187.
- Peixoto L., Aguiar P., Veloso Gomes F. et al. Nogueira Wegener's granulomatosis. In: Amezcua-Guerra L.M., ed. Advances in the etiology, pathogenesis and pathology of vasculitis. IntechOpen; 2011; Ch. 11: 225–234. DOI: 10.5772/20014.
- Klinger H. Grenzformen der pericarditis nodosa. *Frankfurt Zeitschr Pathol.* 1931; 42: 455–480.
- Fauci A.S., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1973; 52 (6): 535–561. DOI: 10.1097/00005792-197311000-00002.
- Kallenberg C.G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (Suppl. 1): i59–63. DOI: 10.1136/ard.2010.138024.
- Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23 (3): 445–453. DOI: 10.1016/j.berh.2009.03.001.
- Manganelli P., Fietta P., Carotti M. et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24 (2, Suppl. 41): S48–59. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=2846>
- Merkel P.A., Lo G.H., Holbrook J.T. et al. Wegener's granulomatosis etanercept trial research group. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's clinical occurrence of thrombosis (WeCLOT) study. *Ann. Intern Med.* 2005; 142 (8): 620–626. DOI: 10.7326/0003-4819-142-8-200505030-00011.
- Harper S.L., Letko E., Samson C.M. et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J. Rheumatol.*

- 2001; 28 (5): 1025–1032. Available at: <https://www.jrheum.org/content/28/5/1025>
40. Shafiee K., Luther E., Archie M. et al. Wegener granulomatosis: case report and brief literature review. *J. Am. Board Fam. Pract.* 2003; 16 (6): 555–559. DOI: 10.3122/jabfm.16.6.555.
 41. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Clinical characteristics of sarcoid arthropathy: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68 (5): 695–699. DOI: 10.1002/acr.22737.
 42. Visser H., Vos K., Zanelli E. et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (6): 499–504. DOI: 10.1136/ard.61.6.499.
 43. Llanos O., Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103 (3): 527–534. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.12.011.
 44. Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med. Scand.* 1953; 145 (6): 424–431. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1953.tb07039.x.
 45. Flores R., Caridade S. Löfgren syndrome: clinical presentation, clinical course, and literature review. *Cureus*. 2023; 15 (1): e33651. DOI: 10.7759/cureus.33651.
 46. Debashis M., Amrita P., Pratima S., Prasanta P. Lofgren syndrome: not an uncommon entity. *J. Int. Med. Res.* 2023; 1 (1): 25–28. DOI: 10.4103/jimr.jimr_5_22.
 47. Wanat K.A., Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (4): 685–702. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.010.
 48. Arthritis in sarcoidosis group (ASG); Agarwal V., Agrawal V., Aggarwal A. et al. Arthritis in sarcoidosis: a multicentric study from India. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018; 21 (9): 1728–1733. DOI: 10.1111/1756-185X.13349.
 49. Rochepeau C., Jamilloux Y., Kerever S. et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (7): 856–861. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309767.
 50. Hiller E., Rosenow E.C. 3rd, Olsen A.M. Pulmonary manifestations of the yellow nail syndrome. *Chest*. 1972; 61 (5): 452–458. DOI: 10.1378/chest.61.5.452.
 51. Heller J. Die krankheiten der nägel. Berlin: Springer. 1927; 13 (Pt 2). DOI: 10.1007/978-3-642-91683-0.
 52. Samman P.D., White W.F. The “Yellow nail” syndrome. *Br. J. Dermatol.* 1964; 76: 153–157. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1964.tb14499.
 53. Maldonado F., Ryu J.H. Yellow nail syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (4): 371–375. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32832ad45a.
 54. Decker A., Daly D., Scher R.K. Role of titanium in the development of yellow nail syndrome. *Skin. Appendage Disord.* 2015; 1 (1): 28–30. DOI: 10.1159/000375171.
 55. Piraccini B.M., Urciuoli B., Starace M. et al. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2014; 12 (2): 131–137. DOI: 10.1111/ddg.12216.
 56. Nordkild P., Kromann-Andersen H., Struve-Christensen E. Yellow nail syndrome – the triad of yellow nails, lymphedema and pleural effusions. A review of the literature and a case report. *Acta Med. Scand.* 1986; 219 (2): 221–227. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb03302.x.
 57. Varney V.A., Cumberworth V., Sudderick R. et al. Rhinitis, sinusitis and the yellow nail syndrome: a review of symptoms and response to treatment in 17 patients. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 1994; 19 (3): 237–240. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1994.tb01222.x.
 58. Pavlidakey G.P., Hashimoto K., Blum D. Yellow nail syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 11 (3): 509–512. DOI: 10.1016/s0190-9622(84)70201-5.
 59. Maisels D.O., Korachi A.O. Lymphoedema of the eyelids in the yellow nail syndrome. *Br. J. Plast Surg.* 1985; 38 (1): 93–96. DOI: 10.1016/0007-1226(85)90093-1.
 60. Bourcier T., Baudrimont M., Borderie V. et al. Conjunctival changes associated with yellow nail syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (8): 930. DOI: 10.1136/bjo.86.8.930.
 61. Гостева Т.А., Клеузович В.М., Сараник Р.В. Синдром желтых ногтей: серия из двух клинических случаев и обзор литературы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024; 100 (5): 89–96. DOI: 10.25208/vdv16771. / Gosteva T.A., Kleuzovich V.M., Saraniuk R.V. [Yellow nail syndrome: a series of two clinical cases and review of the literature]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2024; 100 (5): 89–96. DOI: 10.25208/vdv16771 (in Russian).
 62. Stosiek N., Peters K.P., Hiller D. et al. Yellow nail syndrome in a patient with mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28 (5, Pt 1): 792–794. DOI: 10.1016/s0190-9622(09)80277-6.
 63. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* 1951; 27 (2): 277–301. Available at: <https://scispace.com/papers/allergic-granulomatosis-allergic-angiitis-and-periarteritis-4mmqsaji3q>
 64. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187–192. DOI: 10.1002/art.1780370206.
 65. Chakraborty R.K., Aeddula N.R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>
 66. Knockaert D.C. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (15): 1797–1804. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm193.
 67. Boggi U., Mosca M., Giulianotti P.C. et al. Surviving catastrophic gastrointestinal involvement due to Churg–Strauss syndrome: report of a case. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44 (16): 1169–1171.
 68. Pagnoux C., Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22 (1): 21–28. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328333390b.
 69. Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int.* 1992; 41 (2): 375–383. DOI: 10.1038/ki.1992.52.
 70. Oiwa H., Mokuda S., Matsubara T. et al. Neurological complications in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): the roles of history and physical examinations in the diagnosis of EGPA. *Intern. Med.* 2017; 56 (22): 3003–3008. DOI: 10.2169/internalmedicine.8457-16.
 71. Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. The geoepidemiology of Sjögren’s syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (5): A305–A310. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.11.004.
 72. Skopouli F.N., Dafni U., Ioannidis J.P., Moutsopoulos H.M. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren’s syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2000; 29 (5): 296–304. DOI: 10.1016/s0049-0172(00)80016-5.
 73. Papiris S.A., Maniati M., Constantopoulos S.H. et al. Lung involvement in primary Sjögren’s syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58 (1): 61–64. DOI: 10.1136/ard.58.1.61.
 74. Papiris S.A., Tsonis I.A., Moutsopoulos H.M. Sjogren’s syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 459–471. DOI: 10.1055/s-2007-985667.
 75. Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014; 186 (15): E579–586. DOI: 10.1503/cmaj.122037.
 76. Tsokos M., Lazarou S.A., Moutsopoulos H.M. Vasculitis in primary Sjögren’s syndrome. Histologic classification and clinical presentation. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 88 (1): 26–31. DOI: 10.1093/ajcp/88.1.26.
 77. Ramos-Casals M., Anaya J.M., García-Carrasco M. et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (2): 96–106. DOI: 10.1097/01.md.0000119465.24818.98.
 78. Skopouli F.N., Talal A., Galanopoulou V. et al. Raynaud’s phenomenon in primary Sjögren’s syndrome. *J. Rheumatol.* 1990; 17 (5): 618–620.
 79. Tsampoulas C.G., Skopouli F.N., Sartoris D.J. et al. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjögren’s syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 1986; 15 (3): 333–339. DOI: 10.3109/03009748609092600.
 80. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (12): 1275–1284. DOI: 10.1001/archinte.164.12.1275.
 81. Skopouli F.N., Barbatis C., Moutsopoulos H.M. Liver involvement in primary Sjögren’s syndrome. *Br. J. Rheumatol.* 1994; 33 (8): 745–748. DOI: 10.1093/rheumatology/33.8.745.
 82. Goules A., Masouridi S., Tzioufas A.G. et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (4): 241–249. DOI: 10.1097/00005792-200007000-00005.
 83. Mavragani C.P., Fragoulis G.E., Moutsopoulos H.M. Endocrine alterations in primary Sjogren’s syndrome: an overview. *J. Autoimmun.* 2012; 39 (4): 354–358. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.011.
 84. Brito-Zerón P., Akasbi M., Bosch X. et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren’s syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31 (1): 103–110. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=5938>

85. Pavlakakis P.P., Alexopoulos H., Kosmidis M.L. et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82 (7): 798–802. DOI: 10.1136/jnnp.2010.222109.
86. Voulgarelis M., Ziakas P.D., Papageorgiou A. et al. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren

syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91 (1): 1–9. DOI: 10.1097/MD.0b013e31824125e4.

Поступила: 28.02.25

Принята к печати: 03.06.25

Received: February 28, 2025

Accepted for publication: June 03, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Гостева Татьяна Александровна — врач-терапевт, пульмонолог, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Общества с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины», член Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии»; тел.: (908) 120-40-45; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>)
Tatyana A. Gosteva, Physician-Therapist, Pulmonologist, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Limited Liability Company “Kurchatov Center for Modern Medicine”; Member of the Kursk regional public organization “Society of Integrative Dermatology”; (908) 120-40-45; e-mail: gosteva.t.tatyana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-9159>)

Саранюк Роман Владимирович — врач-дерматовенеролог, руководитель Кабинета дерматологии и венерологии «Derma Эксперт», президент Курской региональной общественной организации «Общество интегративной дерматологии»; тел.: (910) 214-95-17; e-mail: roman.saranuk@gmail.com (SPIN-код: 5120-9250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>)

Roman V. Saranyuk, Dermatovenerologist, Head of the Cabinet of Dermatology and Venereology “Derma Expert”, President, Kursk Regional Public Organization “Society of Integrative Dermatology”; (910) 214-95-17; e-mail: roman.saranuk@gmail.com (SPIN-code: 5120-9250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-1581>)

Участие авторов

Гостева Т.А., Саранюк Р.В. — сбор материала, обработка, редактирование текста

Саранюк Р.В. — написание текста

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

Authors Contribution

Gosteva T.A., Saranyuk R.V. — data collection and processing, editing the text

Saranyuk R.V. — writing the text

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

Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии туберкулеза

С.В.Смердин^{1,2}, М.В.Вершинина^{1,2} ✉, М.А.Плеханова^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7

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

Резюме

Возможности химиотерапии туберкулеза существенно ограничены проблемой множественной лекарственной устойчивости возбудителя, при этом фтизиатры вынуждены возвращаться к необходимости применения патогенетических методов лечения. Практикующий врач оказывается перед сложным выбором между целесообразностью и даже необходимостью назначения патогенетической терапии и риском назначения препаратов, эффективность и безопасность которых не доказаны. **Целью** работы явилось ознакомление врачей с принципами назначения препаратов патогенетической терапии, включенных в действующую версию клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». **Заключение.** Сегодня в арсенале фтизиатрической службы имеются препараты различных фармакологических групп, способные оказать влияние на патогенез туберкулеза, что получило высокий уровень доказательности по результатам экспериментальных и клинических исследований. Появление новых данных должно найти отражение в следующих версиях клинических рекомендаций.

Ключевые слова: туберкулез, медикаментозная терапия, патогенетическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при подготовке статьи.

Благодарности. Публикация статьи осуществляется при финансовой поддержке компании «МЛК».

© Смердин С.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии туберкулеза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 714–722. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-714-722

Modern capabilities of pathogenetic drug therapy of tuberculosis

Sergey V. Smerdin^{1,2}, Mariya V. Vershinina^{1,2} ✉, Mariya A. Plekhanova^{1,2}

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

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

Abstract

The problem of multidrug resistant pathogens has significantly limited the capabilities of tuberculosis chemotherapy, reinstating the need for pathogenetic treatment methods in phthisiology. The practitioner is faced with a difficult choice between the expediency and even necessity of prescribing drugs for pathogenetic therapy and the risk of prescribing drugs whose effectiveness and safety have not been proven. **The aim** of the work was to familiarize doctors with the principles of prescribing pathogenetic therapy included in the current version of the clinical recommendations “Tuberculosis in adults”. **Conclusion.** Today, the phthisiological service has drugs of various pharmacological groups in its toolkit that can influence the pathogenesis of tuberculosis and have a high level of evidence from pre-clinical and clinical studies. The new data should be reflected in future versions of the clinical guidelines.

Key words: tuberculosis; drug therapy; pathogenetic therapy.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study.

Acknowledgments. The article is published with the financial support of the MLK company.

© Smerdin S.V. et al., 2025

The authors declare that they received no external funding for the preparation of this article.

For citation: Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A. Modern possibilities of pathogenetic drug therapy of tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 714–722 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-714-722

Триумфальное шествие противотуберкулезных химиопрепаратов, начало которому положено в 1943 г. при открытии пенициллина, а затем и стрептомицина, до середины XX века позволяло надеяться на полную победу над туберкулезом. Однако после открытий Александра Флеминга и Зельмана Ваксмана прошло совсем немного времени, и проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя существенно ограничила возможности химиотерапии туберкулеза, возвращая фтизиатров к необходимости применения патогенетических методов лечения [1].

В соответствии с традициями отечественной медицины к патогенетической терапии туберкулеза относятся не только медикаментозные, но и немедикаментозные методы лечения, такие как диетотерапия, психологическая коррекция, климатотерапия и т. д. Не вызывает сомнения, что правильное применение этих методов повышает неспецифическую резистентность организма и забывать о них ни в коем случае не следует [2].

Если говорить о фармакотерапии туберкулеза, приходится признать существование определенных разногласий в отношении терминологии и классификационных подходов. С точки зрения авторов рациональным является выделение собственно *химиотерапии*, а также *терапии сопровождения*, направленной на предупреждение и коррекцию побочных реакций химиотерапевтических препаратов, *симптоматической терапии*, целью которой является купирование отдельных симптомов заболевания, и собственно *патогенетической, или адъювантной* терапии, целью которой является устранение или подавление механизмов болезни и усиление процессов саногенеза [3].

В клинической практике врачами-фтизиатрами широко использовались разнообразные лекарственные препараты, позиционируемые как потенциально эффективная патогенетическая терапия. На российском рынке представлены и продаются около сотни субстанций под общим наименованием «иммуномодуляторы» [4]. Кроме того, в публикациях, посвященных патогенетической терапии туберкулеза, упоминаются препараты других групп: противовоспалительные, антигипоксанты, антиоксиданты, десенсибилизирующие и дезинтоксикационные, ангиопротекторы, протеолитические ферменты, витамины и т. д. Как правило, доказательная база эффективности этих препаратов строится на результатах небольших пост-регистрационных исследований, и только для некоторых из этих препаратов было убедительно доказано влияние на патогенез туберкулеза. Разумеется, применение препаратов с недоказанной эффективностью противоречит принципам доказательной медицины, не только приводит к полипрагмазии, при которой увеличивается риск нежелательных реакций, но и оказывает существенное влияние на стоимость лечения.

Тем не менее поиск эффективных лекарственных средств, способных повлиять на патогенез туберкулеза, является актуальнейшей проблемой фтизиатрии. Первые публикации, посвященные иммунотропной терапии туберкулеза, появились еще в середине 1950-х годов [5]. Сегодня внимание исследователей

сосредоточено на поиске препаратов, которые способны точно и предсказуемо влиять на сложные взаимодействия между возбудителем заболевания и иммунной системой пациента и обеспечивать эффективную иммунную реактивность, не увеличивая активность воспаления и степень повреждения тканей. Это направление в зарубежной литературе получило название «стратегия терапии хозяина» (*Host-Directed Therapy* – HDT) [6]. Нередко речь идет об изучении свойств препаратов, применяемых для лечения заболеваний, не имеющих никакого отношения к туберкулезу. В ряду потенциальных кандидатов на HDT стоят статины, макролиды, ингибиторы янус-киназы, нестероидные противовоспалительные средства, лоперамид, метформин, витамин D, амброксол, глутатион, талидомид, ингибиторы тирозинкиназы и многие другие давно известные препараты. Не исключено, что в этом ряду окажутся и те молекулы, которые уже применяются в российской клинической практике, но еще не имеют достаточной доказательной базы. Пока изучение возможностей HDT носит преимущественно фундаментальный характер и не выходит за пределы фармакологических лабораторий и доклинических исследований. Таким образом, практикующий врач оказывается перед сложным выбором между целесообразностью и даже необходимостью назначения патогенетической терапии и риском назначения препаратов, эффективность и безопасность которых не доказана. Для решения этой задачи ведущими экспертами профессиональных сообществ был проанализирован огромный массив данных, и результаты этого анализа нашли отражение в клинических рекомендациях.

Далее будет подробно рассмотрено каждое направление патогенетической медикаментозной терапии, которое составители сочли возможным включить в действующую версию клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» (пересмотр 2024 г.) [7].

Глюкокортикостероиды

В 1950 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена биохимику *Эдуарду Кендаллу* «за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». К этому времени кортизон и кортизол были не только выделены и изучены, но и получили первый опыт клинического применения. В 1948 г. ревматолог *Филипп Хенч*, разделивший с *Кендаллом* Нобелевскую премию, успешно применил кортизон у пациентов ($n = 14$) с ревматоидным артритом.

Новые препараты (преднизолон, гидрокортизон, триамцинолон, дексаметазон) быстро выходили на фармацевтический рынок и поначалу вызывали бурю энтузиазма. Глюкокортикостероиды (ГКС) казались универсальным лекарством, они действительно обладают многочисленными фармакологическими эффектами (противовоспалительным, иммуносупрессивным, жаропонижающим, обезболивающим, мембраностабилизирующим, противоаллергическим, противошоковым и т. п.).

Период, когда ГКС считались не только эффективным, но и безопасным лекарством, быстро закончился. Вскоре стало очевидно, что помимо положительного влияния на организм, препараты могут привести к многочисленным нежелательным реакциям, особенно при длительном и бесконтрольном применении. Репутацию гормональных препаратов надолго испортила стероидофобия, возникшая и среди врачей, и среди пациентов. Последствия “*horror cortisone*” («кортизонового ужаса») актуальны по сей день. Пульмонологам до сих пор приходится выслушивать упреки пациентов с бронхиальной астмой, что в свое время их «подсадили на гормоны», хотя речь идет не о тяжелых ятрогениях, связанных с длительным применением системных ГКС, а о назначении практически безопасных ингаляционных форм препаратов.

Нежелательные явления при назначении ГКС условно делятся на 2 группы:

- связанные с экзогенным гиперкортицизмом, который возникает в ходе лечения;
- вызванные угнетением функции коры надпочечников при отмене препаратов после их длительного применения.

Знаменитый советский клиницист профессор *Е.М. Тареев*, высоко оценивая роль ГКС, говорил о необходимости пройти «между Сциллой и Харибдой», т. е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений. Противовоспалительное действие ГКС имеет обратную сторону в виде угнетения пролиферации лимфоидной ткани и влияния на клеточный иммунитет. При приеме ГКС тормозится образование и нарушается кинетика Т-лимфоцитов, при которой снижается их цитотоксическая активность, что препятствует взаимодействию иммуноглобулинов с туч-

ными клетками и макрофагами, ингибируется высвобождение из них биологически активных веществ. Вследствие такого влияния гормонов на организм резко подавляется сопротивляемость его инфекции, в т. ч. туберкулезу.

Несмотря на определенные риски и мощное противовоспалительное действие системных ГКС, обоснована целесообразность их использования у пациентов с туберкулезом в тех клинических ситуациях, когда необходимо быстро подавить гипертрофические явления и снизить экссудацию. Прежде всего речь идет о туберкулезном поражении центральной нервной системы — туберкулезном менингите, при котором назначение ГКС значительно повышает выживаемость пациентов. Доказана эффективность применения ГКС при туберкулезном плеврите и туберкулезном перикардите. Возможно эффективное и безопасное применение ГКС у пациентов с сочетанием туберкулеза и инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), принимающих антиретровирусную терапию.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства современных ГКС существенно различаются, поэтому важной задачей клинициста является выбор максимально эффективного препарата с наименьшим риском развития побочных эффектов (см. таблицу).

При проведении клинических исследований, посвященных лечению туберкулеза, в качестве исследуемого препарата, как правило, использовался преднизолон, что дало возможность включить именно этот препарат в клинические рекомендации. Согласно рекомендациям, ГКС должны применяться по строгим показаниям и при условии наличия адекватного режима химиотерапии, а расширение показаний воз-

Таблица
Фармакокинетические и фармакодинамические свойства современных глюкокортикостероидов
Table
Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of modern corticosteroids

Препарат ГКС	Период полужизни, ч		Противовоспалительная ативность	Эквивалентная доза, мг*	Подавление секреции АКТГ	Минералокортикоидная активность	Диабетогенность	Пороговая доза для развития синдрома Кушинга, мг / сут	Местная активность
	в плазме	в тканях							
Короткого действия									
Кортизон	0,5	8–12	0,8	25–35	1	0,8	0,8	30	0
Гидрокортизон	1,5	8–12	1	20–30	1	1	1	30	1
Средней продолжительности действия									
Преднизон	1,0	24–36	4	5	4	0,3	4	10	0
Преднизолон	3–4	24–36	4	5	4	0,3	4	10	4
Метилпреднизолон	3–4	24–36	5	4	4	0	4	8	5
Длительного действия									
Триамцинолон	> 3–4	28–48	5	4	5	0	6	8	10
Дексаметазон	> 5	36–54	30	0,75	35	0	30	2	10
Бетаметазон	> 5	36–54	25-40	0,75	–	0	–	2	10

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; АКТГ – адренокортикотропный гормон; за единицу противовоспалительной минералокортикоидной и местной активности принята таковая для гидрокортизона; * – приводятся дозы для перорального приема: при парентеральном введении дозы для различных синтетических глюкокортикостероидов увеличиваются в 4–10 раз.

Note: the unit of anti-inflammatory mineralocorticoid and local activity is that of hydrocortisone; *, doses for oral administration are given: doses for synthetic corticosteroids increase by 4 – 10 times with parenteral administration.

можно только индивидуально по решению врачебной комиссии. Вопрос о дозе и длительности применения ГКС решается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Интерферон-гамма человеческий рекомбинантный

Интерфероны (IFN) представляют собой эндогенные медиаторы полипептидной природы, относящиеся к группе цитокинов, — молекул, которые обеспечивают межклеточное взаимодействие и участвуют в формировании защитных реакций организма и регуляции нормальных физиологических функций.

Задолго до обнаружения IFN было известно явление интерференции (взаимного подавления) вирусов, которое заключается в невосприимчивости животных, инфицированных вирусом одного типа, к вирусу другого типа. Предполагается, что данный феномен можно объяснить наличием некоего эндогенного фактора, который швейцарский ученый *Жан Линдеман* в шутку назвал «интерфероном». Действительно, в 1957 г. английскими вирусологами *Аликом Айзексом* и *Жаном Линдеманном* опубликованы 2 статьи, посвященные открытию и изучению белка IFN. В июне 1960 г. ученые приняли участие в первом успешном клиническом испытании IFN, выделенного от обезьян, предварительно заразив себя вирусом Коксаки. Чистые биологически активные человеческие лейкоцитарные IFN были выделены только в 1977 г., после чего началось их широкое клиническое применение. Революционный поворот произошел в начале 1980-х годов после клонирования генов IFN мыши и человека, получения рекомбинантных молекул, полностью повторявших биологические свойства природных цитокинов.

За время, прошедшее с момента открытия IFN, были обнаружены и изучены > 20 видов этих белков. Сначала они были классифицированы по клеткам-продуцентам: лейкоцитарный (IFN- α), фибробластный (IFN- β) и иммунный (IFN- γ). На сегодняшний день IFN подразделяются на 3 типа в зависимости от физико-химических характеристик, механизма действия и иммуногенных свойств. IFN I типа (α , β , ω , ϵ) продуцируются и секретируются большинством клеток организма в ответ на действие вирусов и некоторых других агентов. К IFN II типа относится IFN- γ , который синтезируется только клетками иммунной системы, включающими натуральные киллеры (NK-клетки), Т-хелперы и Т-супрессоры. К III типу относится недавно открытый IFN- λ .

IFN- γ является важнейшим провоспалительным цитокином, определяющим формирование иммунитета против *Mycobacterium tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий за счет усиления антиген-зависимого иммунного ответа и активации макрофагов [8]. Мы не будем детально останавливаться на роли IFN- γ в реализации иммунного ответа при туберкулезе, она хорошо изучена в фундаментальных исследованиях, ей посвящены многочисленные публикации. Прочитаем только информацию из инструкции по применению рекомбинантного

IFN- γ , производимого в России под торговым названием Ингарон: «IFN- γ ингибирует В-клеточный ответ, IL-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена, является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект IL-4 на IL-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокиноактивированных киллеров, активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента. В отличие от других IFN, повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как I-го, так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами».

Остается открытым вопрос о точных причинах и механизмах развития дефицита IFN- γ , который закономерно ассоциируется с риском развития активного туберкулезного процесса. Существует гипотеза, что лица с генетически детерминированным дефицитом IFN- γ более восприимчивы к туберкулезной инфекции, а сам инфекционный процесс протекает в более тяжелой, нередко генерализованной форме [9]. Описан механизм подавления синтеза эндогенного IFN- γ за счет выработки *M. tuberculosis* фермента цинк-металлопротеазы [10]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что снижение уровня IFN- γ при взаимодействии с возбудителем туберкулеза происходит в результате истощения клеток лимфоцитарно-макрофагального звена, что более характерно для хронического неблагоприятного течения туберкулеза [11]. Фундаментальные исследования, посвященные изучению IFN- γ при туберкулезном процессе, продолжаются и сегодня, но уже к началу 2000-х годов были получены убедительные данные о клинической эффективности IFN- γ при лечении пациентов с туберкулезом и целесообразности включения препаратов рекомбинантного IFN- γ в схемы комплексного лечения больных. При дефиците эндогенного IFN- γ такая терапия является вариантом заместительной терапии.

Поскольку в клинической практике отсутствует возможность рутинного определения концентрации IFN- γ , при назначении препарата необходимо учитывать характеристику туберкулезного процесса и фазу лечения. Показания к назначению IFN- γ определены клиническими рекомендациями следующим образом: «... в интенсивную фазу лечения с целью ускорения рассасывания инфильтративных изменений, заживления деструкций при туберкулезе с выраженным экссудативным типом воспаления, а также в фазу продолжения при сохранении деструктивных изменений, независимо от сопутствующих заболеваний, за исключением аутоиммунных заболеваний».

Отмечено также, что рекомбинантный IFN- γ эффективен не только при туберкулезе, показаниями к его назначению являются также хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, герпесвирусная инфекция, онкологические заболевания. Во всех этих

случаях, как и при туберкулезе, IFN- γ применяется исключительно в составе комплексной терапии.

Во фтизиатрической практике используется лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения в различных дозировках: 100, 500 тыс. МЕ, 1 и 2 млн МЕ. Рекомендуемая схема введения для взрослых пациентов — 500 тыс. МЕ ежедневно или через день, курс лечения 1–3 мес., через 1–2 мес. курс можно повторить [12].

Противопоказаниями к применению рекомбинантного IFN- γ являются беременность, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, индивидуальная непереносимость. Препарат хорошо переносится, однако пациенты могут отмечать локальную болезненность и гиперемию в месте введения, а применение высоких доз > 1 млн МЕ может сопровождаться развитием гриппоподобного синдрома, как правило, фармакологическая коррекция при этом не требуется.

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия (глутоксим)

Глутоксим является представителем нового класса лекарственных средств — иммунорегуляторных пептидов. Новизна эта относительна, поскольку первый антимикробный пептид эндогенного происхождения был выделен *Александром Флемингом* еще в 1922 г. и теперь всем хорошо известен под названием лизоцим.

На сегодняшний день известно > 1 тыс. молекул эндогенных антимикробных пептидов, которые экспрессируются клетками различных тканей, присутствуют в биологических жидкостях человека и выполняют функцию молекул-эффекторов врожденного иммунитета. Иммунозащитные пептиды обладают широким спектром биологических свойств — от прямого разрушения клеточной мембраны микроорганизма до модулирования иммунных и других биологических реакций организма-хозяина. В более широком понимании эти молекулы способны определять и уничтожать не содержащие холестерин негативно заряженные чужеродные мембраны, в т. ч. измененные или раковые клетки, поэтому они весьма перспективны для адъювантной терапии не только при лечении инфекционных болезней, но и в онкологии [13].

В последние десятилетия интенсивно развивается направление, связанное с разработкой синтетических аналогов природных иммунозащитных пептидов [14]. Большинство таких молекул было получено методами комбинаторной химии с применением элементов компьютерного моделирования. За счет химической модификации исследователи добиваются увеличения антибактериальной активности, специфичности, стабильности и снижения токсичности иммунозащитных пептидов к собственным клеткам макроорганизма. Исторически промышленный выпуск пептидов был ограничен особенностями технологий их производства и сопутствующими высокими расходами, однако на сегодняшний день в коммерческой разработке различных фармацевтических компаний по всему миру находятся десятки перспективных молекул, которые в будущем могут дополнить или даже заменить стандартную антибактериальную терапию.

Во фтизиатрической практике широко применяется препарат глутоксим (международное наименование — глутамил-цистеинил-глицин динатрия). Глутоксим представляет собой синтетический гексапептид с дисульфидной связью и является фармакологическим аналогом окисленного глутатиона. Антиоксидантные свойства глутатиона хорошо известны, еще в середине XX века интерес исследователей к давно известной молекуле, содержащей глутаминовую кислоту, глицин и цистеин, обусловил понимание процессов ферментативной детоксикации перекиси водорода — вредного побочного продукта клеточного метаболизма. Глутатион содержится во всех тканях млекопитающих как наиболее распространенный небелковый тиол, защищающий от окислительного стресса, и существует в восстановленной тиоловой (GSH) и окисленной дисульфидной (GSSG) формах. Соотношение GSH / GSSG является важнейшим индикатором оксидативного стресса, а изменения в этой паре коррелируют с многочисленными клеточными процессами, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток, и, возможно, играет значительную роль в процессе старения и развитии возрастных заболеваний. Доказано, что при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз, длительно существующий оксидативный стресс приводит к истощению запасов глутатиона в альвеолах и легких и последующим нарушениям в системе легочного сурфактанта [15].

Препарат глутоксим был синтезирован в 1994 г. в Санкт-Петербурге российскими учеными под руководством профессора *Л.А. Кожмякина* и является первым представителем тиопептидов, обладающих эффектами системных цитопротекторов, иммуномодуляторов и гемопоэтических факторов. Многогранность внутриклеточных регуляторных эффектов глутоксима определяет показания к его применению — это заболевания, ведущими патогенетическими механизмами развития которых являются гипоксия, цитолиз и нарушение соотношения процессов пролиферации и дифференцировки клеток [16], в т. ч. тяжелые, распространенные формы туберкулеза различной локализации (в составе комплексной терапии); туберкулез, резистентный к лекарственной терапии; профилактика обострений хронического гепатита у больных туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии и лечение токсических осложнений противотуберкулезной терапии [17].

Востребованность глутоксима во фтизиатрической практике связана прежде всего с его способностью воздействовать на макрофагально-фагоцитарную систему. Препарат способствует активации рецепторов цитокинов, за счет которой фагоцитоз приобретает завершенный характер. Оказавшиеся вне клеток микобактерии становятся доступными для химиопрепаратов. Потенцирование эффекта противотуберкулезных препаратов изучалось и при экспериментальных, и при клинических исследованиях. Была доказана способность глутоксима восстанавливать чувстви-

тельность *M. tuberculosis* к изониазиду за счет инициации реакции трансформации изониазида в фармакологически активную форму [18]. Эффективность и безопасность применения глутоксима в составе комплексной терапии туберкулеза, в т. ч. при внелегочных процессах, неоднократно изучались в клинических исследованиях [19, 20], результаты которых отражены непосредственно в инструкции по применению препарата в разделе «Особые указания».

Глутоксим выпускается в виде раствора для инъекций в двух дозировках: 10 мг в 1 мл и 30 мг в 1 мл в ампулах по 1 или 2 мл и может применяться подкожно, внутримышечно и внутривенно. Согласно инструкции по применению, при туберкулезе препарат назначается внутримышечно по 60 мг 1 раз в сутки ежедневно в первые 10 дней, а в последующие 20 дней — внутримышечно по 60 мг через день. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1–6 мес.

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к его компонентам, беременность и период лактации. В качестве побочных эффектов производителями отмечаются возможность повышения температуры тела (37,1–37,5 °C) и болезненность в месте введения препарата.

Изучение фармакологических свойств и потенциальных возможностей глутоксима как синтетического иммунозащитного пептида продолжается сегодня в лабораториях и клиниках разных стран.

Таурактант (сурфактант)

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия легких, который синтезируется альвеолоцитами 2-го типа (А-II). Хорошо известно, что главной функцией сурфактанта является обеспечение механики дыхания. Еще в начале XX века было доказано, что легочный сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеол и препятствует их спадению во время выдоха, а несколько десятилетий спустя установлено, что дефицит сурфактанта является непосредственной причиной развития респираторного дистресс-синдрома. Уменьшение количества сурфактанта, а также изменения его состава были описаны при многих заболеваниях легких, в т. ч. при туберкулезе [21].

Относительно недавно интерес исследователей привлекли защитные и барьерные свойства сурфактанта и его участие во врожденном и адаптивном локальном иммунитете легочной ткани [22]. Особый интерес представляют свойства сурфактант-ассоциированных белков SP-A и SP-D, которые проявляют разные модулирующие действия. Так, SP-D обладает противовоспалительными свойствами, а SP-A — как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектами.

Первые успешные попытки применения экстракта легкого крупного рогатого скота у детей, а затем и у взрослых пациентов, были осуществлены только в 1990-х годах. В настоящее время существуют синтетические и природные препараты сурфактанта

Синтетические препараты конструируются из синтетических или выделенных из природных источников фосфолипидов, они плохо взаимодействуют с водной поверхностью альвеолярного эпителия и пока не продемонстрировали преимуществ перед природными препаратами.

Препараты из природных источников разделены на модифицированные и немодифицированные. Модифицированные препараты получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого крупного рогатого скота или свиньи. Немодифицированные препараты, в т. ч. отечественный препарат Сурфактант-БЛ, получают из лаважа легкого телят или мелконарезанного легкого крупного рогатого скота. Эти препараты обладают высокой активностью как в отношении снижения поверхностного натяжения, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств [23].

Изучение целесообразности применения сурфактанта при туберкулезе проводилось в России под руководством профессора *В.В.Ерохина*. Регистрации препарата предшествовали многолетние пилотные клинические исследования, в результате которых были получены данные об эффективности и безопасности применения препарата у больных туберкулезом, и в 2008 г. Сурфактант-БЛ был разрешен для использования в комплексной терапии туберкулеза легких. В дальнейшем данные исследователей были подтверждены и значительно расширены при выполнении многоцентровых клинических исследований [24]. Также отмечена хорошая переносимость препарата Сурфактант-БЛ и его высокая безопасность [25].

Согласно инструкции по применению, препарат Сурфактант-БЛ применяется в комплексной терапии туберкулеза легких как у впервые выявленных больных, так и при рецидиве заболевания, при инфильтративной (с распадом и без распада) или кавернозной клинической форме, в т. ч. при наличии лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, вплоть до МЛУ [26]. Составителями клинических рекомендаций уточняются показания к назначению препарата, при этом указывается, что наиболее целесообразным является его применение при распространенном инфильтративном или диссеминированном туберкулезе легких, независимо от лекарственной чувствительности возбудителя, с формированием крупных (> 4 см) и / или множественных (> 2) деструкций, казеозной пневмонии.

Сурфактант-БЛ выпускается в виде лиофилизата для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения, в 1 флаконе содержится 25 и 75 мг препарата. Перед использованием препарат разводится в 2,5 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Ингаляции проводятся за 1,5–2 ч до или 1,5–2 ч после приема пищи. Для проведения ингаляций используются ингаляторы компрессорного типа, позволяющие распылять небольшие объемы лекарств и снабженные приспособлением, который позволяет прекращать подачу препарата во время выдоха.

До введения препарата необходимо провести тщательную санацию трахеобронхиального дерева, предварительно приняв меры для улучшения дренирования мокроты: вибромассаж, постуральная терапия и мукоактивные препараты, которые необходимо назначать за 3–5 дней до начала терапии препаратом Сурфактант-БЛ при отсутствии противопоказаний к их назначению. При наличии большого количества мокроты перед ингаляцией следует тщательно ее откашлять, при необходимости — предварительно сделать ингаляцию бронхорасширяющего препарата.

Лечение туберкулеза легких проводится путем многократных ингаляций препарата Сурфактант-БЛ в составе комплексной терапии на фоне полностью развернутой терапии противотуберкулезными препаратами, т. е. когда пациенту эмпирически или на основе данных о лекарственной чувствительности возбудителя подобран режим химиотерапии, а препараты в назначенной дозе и комбинации хорошо переносятся больным — только тогда больному назначается эмульсия препарата Сурфактант-БЛ в ингаляциях в дозе 25 мг на 1 введение по следующей схеме: первые 2 нед. — по 5 раз в неделю; последующие 6 нед. — по 3 раза в неделю (через 1–2 дня). Продолжительность курса 8 нед. (28 ингаляций), суммарная доза препарата — 700 мг. В процессе курса лечения препаратом Сурфактант-БЛ можно по показаниям отменять (заменять) противотуберкулезные препараты. Химиотерапия продолжается и после завершения курса лечения указанным препаратом.

Противопоказаниями для назначения препарата Сурфактант-БЛ при туберкулезе легких являются склонность к кровохарканью и легочным кровотечениям, возраст до 18 лет (т. к. клинические исследования в этой группе не проводились), а также синдром утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема). При наличии этих событий в анамнезе, а также пациентам с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа препарат необходимо назначать с осторожностью, т. к. у большинства пациентов при сурфактант-терапии отмечается снижение сахара в крови и иногда требуется коррекция дозы инсулина.

В качестве побочных эффектов производителями препарата отмечается возможность проявления аллергической реакции в виде субъективного затруднения дыхания и кратковременной сосудистой реакции в виде покраснения кожных покровов (1 : 200 случаев), при этом введение препарата необходимо прекратить.

При лечении туберкулеза легких у 60–70 % больных после 3–5 ингаляций происходит существенное увеличение объема отделяемой мокроты или появляется мокрота, которой до начала ингаляций не было. Также отмечается эффект «легкого отхождения мокроты», при этом значительно снижаются интенсивность и болезненность кашля, улучшается переносимость физической нагрузки. Эти объективные изменения и субъективные ощущения являются проявлением прямого действия препарата и не являются побочными реакциями.

Заключение

История медицины свидетельствует, что даже великие открытия, которые сейчас представляются нам бесспорными, нередко проходили очень трудный путь к признанию, и наоборот, сегодняшняя спасительная «панацея» может оказаться пустышкой и будет благополучно забыта следующими поколениями. В данной лекции авторами сознательно ограничен перечень препаратов патогенетической терапии теми лекарственными средствами, которые были включены в действующую версию клинических рекомендаций. Множество интереснейших препаратов, преимущественно отечественных разработок, по формальным причинам сегодня остались «за бортом» доказательной медицины. Однако следуя за международными стандартами, опирающимися на результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований, не хотелось бы терять опыт российских ученых — химиков, фармакологов, биологов, клиницистов, работающих в ведущих научно-исследовательских учреждениях страны.

Вопрос этот неоднозначен и с организационной точки зрения, ведь у некоторых препаратов, не вошедших в клинические рекомендации, в инструкции по применению в качестве показания прямо указана туберкулезная инфекция. Не вполне определен статус обязательности выполнения всех положений клинических рекомендаций, особенно когда эти рекомендации нужно применить у конкретного пациента. Решение по-прежнему остается за лечащим врачом, а в сложных случаях — за коллегиальным мнением консилиума либо врачебной комиссии. Однако необходимость в эффективной патогенетической терапии туберкулеза несомненна и появление новых данных, а возможно, переосмысление уже известных фактов, обязательно найдут отражение в следующих версиях клинических рекомендаций.

Литература

1. Наумов А.Г., Павлушин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108.
2. Смердин С.В., Вершинина М.В., Плеханова М.А. Немедикаментозная терапия туберкулеза: от Чехова до наших дней. *Пульмонология*. 2025; 35 (3): 423–432. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432.
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Справочник по терапии туберкулеза у взрослых. М.: Медицинские знания и технологии; 2024. Доступно на: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/d39/h9szlc2jo2wj9g0cpjgb93tum7afw7kg.pdf>
4. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106.
5. Баласанянц Г.С., Рузанов Д.Ю. Иммунотерапевтическая роль интерферона-γ при туберкулезе. *Иммунология*. 2022; 43 (3): 343–351. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351.
6. O'Connor G., Gleeson L.E., Fagan-Murphy A. et al. Sharpening nature's tools for efficient tuberculosis control: a review of the potential role and development of host-directed therapies and strategies for targeted respiratory delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 102: 33–54. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.024.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Доступно

- на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Дата обращения 30.05.25].
8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10 (4): 349–357. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_186_21.
 9. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A. et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993; 178 (6): 2243–2247. DOI: 10.1084/jem.178.6.2243.
 10. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S. et al. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe.* 2008; 3 (4): 224–232. DOI: 10.1016/j.chom.2008.03.003.
 11. Knoring B.E., Davydova N.I., Shulgina M.V. et al. Features of cytokine profile in patients with progressive TB-induced pulmonary fibrosis characterized by various intensities of pulmonary destructive changes. *Prensa Medica Argentina.* 2016; 102 (2): 2–11. DOI: 10.4172/lpma.1000201.
 12. Видаль. Справочник лекарственных средств. Ингарон. Доступно на: https://www.vidal.ru/drugs/ingaron__12718 [Дата обращения: 05.06.25].
 13. Fazly Bazzaz B.S., Seyedi S., Hoseini Goki N., Khameneh B. Human antimicrobial peptides: spectrum, mode of action and resistance mechanisms. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2021; 27 (Pt 1): 801–816. DOI: 10.1007/s10989-020-10127-2.
 14. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2011; 216 (3): 322–333. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
 15. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: a Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr.* 2002; 9: 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
 16. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2013; 11 (4): 3–43. DOI: 10.17816/RCF1143-43.
 17. Инструкция по медицинскому применению препарата глутоксим. Доступно на: https://glutoxim.ru/files/instrukciya_glutoksim_novuyu_variant.pdf [Дата обращения: 05.06.25].
 18. Маничева О.А., Соловьева Н.С., Антонов В.Г. и др. Влияние глутоксима на антимикобактериальную активность изониазида в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; (9): 89–96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25.
 19. Синицын М.В., Богдельникова И.В., Перельман М.И. Глутоксим — 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза). *Туберкулез и болезни легких.* 2010; (11): 3–9.
 20. Ракишева Ж.К., Баласанянц Г.С., Соловьева Н.С. Лечение больных туберкулезом легких с устойчивостью к изониазиду с использованием адьювантой терапии. *Пульмонология.* 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447.
 21. Ловачева О.В., Черниченко Н.В., Евгушенко Г.В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2006; (10): 12–17.
 22. Романова Л.К. Легкие — иммунный орган. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. ред. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 253–269.
 23. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М.: ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН; 2013. Доступно на: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf
 24. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998; 126 (10): 455–458. Доступно на: <https://www.biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>
 25. Тимакова Ю.И., Плеханова М.А., Чигинок Н.В. и др. Возможности применения легочного сурфактанта в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания: результаты проспективного сравнительного исследования. *Туберкулез и болезни легких.* 2024; 102 (4): 70–77. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77.
 26. Инструкция к применению медицинского препарата сурфактант-БЛ. Доступно на: <https://biosurf.ru/upload/iblock/6e4/6e49442c-12cc760f9bbd2d0f5e0ec5a4.pdf?ysclid=mbjjlr2ezo337535441> [Дата обращения: 05.06.25].

Поступила: 05.06.25
Принята к печати: 11.09.25

References

1. Naumov A.G., Pavlunin A.V. [Mechanisms of development of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance: is there a chance to win?]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108 (in Russian).
2. Smerdin S.V., Vershinina M.V., Plekhanova M.A. [Non-drug therapy of tuberculosis: from Chekhov to the present day]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (3): 423–432. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-3-423-432 (in Russian).
3. Vasil'eva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N. et al. [Handbook of tuberculosis therapy in adults]. Moscow: Meditsinskie znaniya i tekhnologii; 2024. Available at: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/d39/h9szlc2jo2wj9g0cpjgb93tum7afw7kg.pdf>.
4. Haitov R.M. [Immunomodulators: myths and reality]. *Immunologiya.* 2020; 41 (2): 101–106. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106 (in Russian).
5. Balasanyants G.S., Ruzanov D.Ju. [The immunotherapeutic role of interferon-γ in tuberculosis]. *Immunologiya.* 2022; 43 (3): 343–351. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-3-343-351 (in Russian).
6. O'Connor G., Gleeson L.E., Fagan-Murphy A. et al. Sharpening nature's tools for efficient tuberculosis control: a review of the potential role and development of host-directed therapies and strategies for targeted respiratory delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016; 102: 33–54. DOI: 10.1016/j.addr.2016.04.024.
7. Ministry of Health of the Russian Federation. [Tuberculosis in adults. Clinical guidelines]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/16_3 [Accessed: May 30, 2025] (in Russian).
8. Ghanavi J., Farnia P., Farnia P., Velayati A.A. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Mycobacteriol.* 2021; 10 (4): 349–357. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_186_21.
9. Cooper A.M., Dalton D.K., Stewart T.A. et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J. Exp. Med.*, 1993; 178 (6): 2243–2247. DOI: 10.1084/jem.178.6.2243.
10. Master S.S., Rampini S.K., Davis A.S. et al. Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe.* 2008; 3 (4): 224–232. DOI: 10.1016/j.chom.2008.03.003.
11. Knoring B.E., Davydova N.I., Shulgina M.V. et al. Features of cytokine profile in patients with progressive TB-induced pulmonary fibrosis characterized by various intensities of pulmonary destructive changes. *Prensa Medica Argentina.* 2016; 102 (2): 2–11. DOI: 10.4172/lpma.1000201.
12. Vidal. [Handbook of Medicines. Ingaron]. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/ingaron__12718 [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).
13. Fazly Bazzaz B.S., Seyedi S., Hoseini Goki N., Khameneh B. Human antimicrobial peptides: spectrum, mode of action and resistance mechanisms. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2021; 27 (Pt 1): 801–816. DOI: 10.1007/s10989-020-10127-2.
14. Steintraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Al-Benna S. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality. *Immunobiology.* 2011; 216 (3): 322–333. DOI: 10.1016/j.imbio.2010.07.003.
15. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: a Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front. Nutr.* 2002; 9: 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816.
16. Studentov E.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. et al. [Adaptogens and related groups of drugs — 50 years of searching]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2013; 11 (4): 3–43. DOI: 10.17816/RCF1143-43 (in Russian).
17. [Instructions for medical use of the drug glutoxim]. Available at: https://glutoxim.ru/files/instrukciya_glutoksim_novuyu_variant.pdf [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).

18. Manicheva O.A., Solov'eva N.S., Antonov V.G. et al. [The effect of glutoxim on the antimycobacterial activity of isoniazid against drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (9): 89–96. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-20-25 (in Russian).
19. Sinicyn M.V., Bogadel'nikova I.V., Perel'man M.I. [Glutoxim – 10 years in phthisiology (experience in the treatment of tuberculosis)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (11): 3–9 (in Russian).
20. Rakisheva Zh.K., Balasanyants G.S., Solov'eva N.S. [Treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis using adjuvant therapy]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (4): 443–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-443-447 (in Russian).
21. Lovacheva O.V., Chernichenko N.V., Evgushhenko G.V. et al. [The results of the use of surfactant in the complex therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2006; (10): 12–17 (in Russian).
22. Romanova L.K. [The lungs are an immune organ]. In: Erokhin V.V., Romanova L.K., eds. [Cellular biology of the lungs in normal and pathological conditions. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2000: 253–269 (in Russian).
23. Erohin V.V., Lepcha L.N., Erohina M.V., Lovacheva O.V. [The surfactant system in pulmonary tuberculosis]. Moscow: FGBU “TsNIIT” RAMN; 2013. Available at: https://istina.msu.ru/media/publications/book/fa1/62c/8046679/Surfaktantnaya_sistema_pri_tuberkuloze_lyogkih.pdf (in Russian).
24. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchikov V.A. et al. [Pharmacological properties and therapeutic activity of domestic pulmonary surfactant preparations]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1998; 126 (10): 455–458. Available at: <https://www.biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf> (in Russian).
25. Timakova Yu.I., Plekhanova M.A., Chiginok N.V. et al. [Possibilities of using pulmonary surfactant in the complex therapy of patients with tuberculosis of the respiratory system: results of a prospective comparative study]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2024; 102 (4): 70–77. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-4-70-77 (in Russian).
26. [Instructions for the use of the medical drug surfactant-BL]. Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/6e4/6e49442c-12cc760f9bbd2d0f5e0ec5a4.pdf?ysclid=mbjjlr2ezo337535441> [Accessed: June 05, 2025] (in Russian).

Received: June 05, 2025

Accepted for publication: September 11, 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>)

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>)

Плекханова 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 (SPINcode: 3595-8608; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-7598>)

Участие авторов

Смердин С.В. — утверждение окончательного варианта статьи
Вершинина М.В. — написание текста статьи
Плекханова М.А. — научная и техническая редакция статьи
 Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

Authors Contribution

Smerdin S.V. — approval of the final version of the article
Vershinina M.V. — writing the text of the article
Plekhanova M.A. — scientific and technical editing of the article
 All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version.

СУРФАКТАНТ-БЛ

НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ



В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ*



- Увеличение количества мокроты после 2–5 ингаляций¹
- Исчезновение мокроты при продолжении терапии
- Уменьшение болезненности кашля или его исчезновение²
- Увеличение переносимости физической нагрузки и повышение массы тела²
- Уменьшение массивности бактериовыделения или абацеллирование³
- Уменьшение (исчезновение) инфильтративных нарушений и закрытие каверн³

БИСУРФ®

ООО «Биосурф»
197758, Россия, г. Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Эл. почта: info@biosurf.ru
Руководитель разработки: д.м.н., проф.
Розенберг Олег Александрович
Тел./факс: +7 (812) 596-87-87
Эл. почта: rozenberg@biosurf.ru



АО «СЕЛЛАРТ»
123001, Россия, г. Москва,
Трехпрудный пер., д. 9, стр. 1, офис 4
Тел.: 8 (800) 777-40-17
Эл. почта: info@sellart.pro
Сайт: www.sellart.pro

Реклама

*Результаты многоцентровых клинических испытаний:
ЦНИИТ РАМН, МНПЦБТ, Москва

1. У 75–80% больных
2. 2–4 недели
3. 1–4 месяца после начала курса СТ-терапии

Входит в перечень ЖНВЛП
Регистрационное удостоверение Р N003383/01-230710

Ингаляционный азтреонам и адаптированное устройство доставки в лечении муковисцидоза

Е.Л.Амелина¹ ✉, Е.Л.Титова², Р.У.Кагазеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Общество с ограниченной ответственностью «СинерМед»: 117418, Россия, Москва, ул. Новочеремушкинская, 49, помещение № XXXIV

Резюме

Поражение респираторной системы при муковисцидозе (МВ) является результатом действия «порочного круга» хронической инфекции, тяжелого воспаления и быстро прогрессирующей бронхиальной обструкции. Именно эти процессы являются основной причиной высокой смертности, связанной с заболеванием. С возрастом увеличивается число больных, инфицированных неферментирующей грамотрицательной микрофлорой. *Pseudomonas aeruginosa* является наиболее частым грамотрицательным возбудителем, инфицирующим дыхательные пути больных МВ. При внедрении ингаляционных противосинегнойных антибактериальных препаратов изменилось течение болезни и улучшилось качество жизни пациентов. **Целью** исследования явилось изучение роли азтреонама лизина для ингаляций (АЗЛИ) в лечении больных МВ на основании анализа литературных источников. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций об АЗЛИ в Кокрейновской базе данных систематических обзоров, а также в базах данных *PubMed* и *ClinicalTrials.gov* по запросам «ингаляционный азтреонам» и «муковисцидоз». **Результаты.** Обнаружены и проанализированы результаты ключевых дорегистрационных клинических плацебо-контролируемых исследований III фазы, по результатам которых получено одобрение применения АЗЛИ от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* – FDA). Также в обзор были включены отчеты постмаркетинговых исследований, содержащих сравнение АЗЛИ с существующим «золотым стандартом» ингаляционной антибактериальной терапии МВ ингаляционным тобрамицином. Отдельно отмечена роль адаптированного устройства доставки АЗЛИ, создающего инновационную комбинацию «медикамент – устройство доставки» для достижения максимального терапевтического эффекта. **Заключение.** Сделан вывод о том, что включение АЗЛИ в программу лечения МВ, сопровождающегося инфекцией *P. aeruginosa*, позволяет дополнительно улучшить клинико-функциональные характеристики и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, азтреонам лизин, ингаляция, адаптированное устройство доставки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АлФарма» и Общества с ограниченной ответственностью «СинерМед».

© Амелина Е.Л. и соавт., 2025

Для цитирования: Амелина Е.Л., Титова Е.Л., Кагазеев Р.У. Ингаляционный азтреонам и адаптированное устройство доставки в лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 724–730. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-724-730

Inhaled aztreonam and an adapted delivery device in the treatment of cystic fibrosis

Elena L. Amelina¹ ✉, Elena L. Titova², Rezuan U. Kagazetchev¹

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

² “SinerMed” Limited Liability Company: ul. Novocheremushkinskaya 49, room No.XXXIV, Moscow, 117418, Russia

Abstract

Respiratory damage in cystic fibrosis (CF) is the result of a vicious circle of chronic infection, severe inflammation, and rapidly progressing bronchial obstruction. These processes are the main cause of high mortality associated with the disease. With age, the number of patients infected with non-fermenting gram-negative microflora increases. *Pseudomonas aeruginosa* is the most common gram-negative pathogen infecting the respiratory tract of patients with CF. The introduction of inhaled antipseudomonal antibiotics has changed the course of the disease and improved the lives of patients. **The aim.** The objective of the review was to study the role of aztreonam lysine for inhalation (AZLI) in the treatment of patients with CF based on an analysis of literary sources. **Methods.** A search for publications on AZLI was conducted in the Cochrane Database of Systematic Reviews, as well as in the *PubMed* and *ClinicalTrials.gov* databases using the queries “inhaled aztreonam” and “cystic fibrosis”. **Results.** The results of pre-registration clinical placebo-controlled phase 3 studies that led to AZLI's Food and Drug Administration (FDA) approval were found and analyzed. The review also included reports of post-marketing studies comparing AZLI with the existing “gold standard” of inhaled antibacterial therapy for CF – inhaled Tobramycin. The role of the adapted AZLI delivery device, which creates an innovative drug-delivery device combination to achieve the maximum therapeutic effect, is separately noted. **Conclusion.** It is concluded that the inclusion of AZLI in the treatment program for CF accompanied by *P. aeruginosa* infection can further improve the clinical and functional characteristics and quality of life of the patients.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, aztreonam lysine, inhalation, adapted delivery device.

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

Funding. The article was published with the support of the companies: “AlPharma” Limited Liability Company, “SinerMed” Limited Liability Company.

© Amelina E.L. et al., 2025

For citation: Amelina E.L., Titova E.L., Kagazetchev R.U. Inhaled aztreonam and an adapted delivery device in the treatment of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 724–730 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-32-5-724-730

Муковисцидоз (МВ) — моногенное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. МВ развивается в результате мутаций в гене *CFTR* (трансмембранный регулятор МВ). Ген *CFTR* кодирует хлорный канал *CFTR*, расположенный на апикальной мембране эпителиальной клетки. Через хлорный канал происходит отток ионов хлора из внутриклеточного во внеклеточное пространство. Патогенные варианты гена *CFTR*, в зависимости от класса мутации, обуславливают отсутствие белка *CFTR* на мембране эпителиальной клетки или снижение его количества, возможно также нарушение функции хлорного канала при достаточном его количестве в точке функционирования [1]. В результате нарушается ток ионов и воды на поверхности выводных протоков экзокринных желез, создавая обезвоженный вязкий секрет, что приводит к полиорганным поражениям с нарушением функции дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, а также поражению семявыводящих протоков. Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине МВ, определяя его прогноз у 95 % больных. При нарушении мукоцилиарного клиренса на слизистой дыхательных путей запускается «порочный круг» обструкции, воспаления и инфекции, приводящий к деградации респираторной функции, дыхательной недостаточности и смерти больного [2].

Микробный пейзаж при МВ достаточно характерен. В раннем детском возрасте доминируют *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, затем присоединяются *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Присоединение синегнойной инфекции связано с усугублением тяжести заболевания с выраженной активизацией воспалительного процесса, ухудшением функциональных показателей, повышенной заболеваемостью и смертностью. Курсы противосинегнойной терапии необходимы при первых высевах из мокроты *P. aeruginosa* в целях эрадикации возбудителя, а если предотвратить развитие хронической синегнойной инфекции не удалось, — то для предупреждения прогрессирования хронического гнойного бронхита [3].

Ингаляционная антибактериальная терапия (АБТ) является важнейшей частью противосинегнойной лечения больных МВ, т. к. позволяет достичь высокой концентрации препарата в бронхиальном дереве и избежать системного воздействия [4, 5].

Первым ингаляционным антибактериальным препаратом (АБП), одобренным для применения при МВ, стал ингаляционный раствор тобрамицина, получивший одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — FDA)

(1998). Этот препарат стал широко применяться как для эрадикационной терапии, так и при хронической синегнойной инфекции [6, 7].

Вторым ингаляционным АБП, разработанным в США для лечения больных МВ, стал препарат азтреонам лизин для ингаляций (АЗЛИ), предназначенный для «... улучшения респираторных симптомов и функции легких у пациентов с МВ, инфицированных *P. aeruginosa*» [8].

Целью исследования явилось изучение роли АЗЛИ в лечении больных МВ на основании анализа литературных источников.

Проведен поиск публикаций об АЗЛИ в Кокрейновской базе данных систематических обзоров, а также в базах данных *PubMed* и *ClinicalTrials.gov* по запросам «ингаляционный азтреонам» и «муковисцидоз». Обнаружены и проанализированы результаты ключевых дорегистрационных клинических плацебо-контролируемых исследований III фазы, по результатам которых АЗЛИ получил одобрение FDA. Также в обзор были включены отчеты постмаркетинговых исследований, содержащих сравнение АЗЛИ с существующим «золотым стандартом» ингаляционной АБТ МВ — ингаляционным тобрамицином (ИТ). Отдельно отмечена роль адаптированного устройства доставки АЗЛИ, создающего инновационную комбинацию «медикамент — устройство доставки» для достижения максимального терапевтического эффекта.

Азтреонам — синтетический монобактамный АБП, активный в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов и устойчивый к большинству β-лактамаз. Азтреонам ингибирует синтез клеточной стенки бактерий и, как было показано, обладает клинически значимым синергизмом с аминогликозидами против *P. aeruginosa* [9].

В рамках клинического испытания III фазы AIR-CF1 было проведено двойное слепое многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности АЗЛИ в дозировке 75 мг 3 раза в день в течение 28 дней у пациентов с МВ ($n = 164$) в возрасте 6 лет и старше с умеренной или тяжелой бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 25–75 %), инфицированных синегнойной палочкой. У больных этой группы наблюдалось значительное улучшение легочной функции и уменьшение респираторных симптомов после одного 28-дневного цикла лечения АЗЛИ. Более того, побочные эффекты, зарегистрированные при терапии АЗЛИ, не отличались от таковых в группе плацебо [10].

К.С. McCoy et al. [11] также проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебо-

бо-контролируемое исследование III фазы AIR-CF2 для оценки безопасности и эффективности АЗЛИ по контролю над инфекцией *P. aeruginosa* у пациентов с МВ ($n = 211$) 6 лет и старше. В этом случае все пациенты получали вводное лечение ИТ в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 28 дней до назначения АЗЛИ или плацебо. Продemonстрировано, что АЗЛИ безопасен и эффективен для лечения инфекции *P. aeruginosa* для пациентов, ранее получавших терапию ИТ. При лечении АЗЛИ увеличилось время до обострения хронического бронхолегочного процесса, при котором потребовалось назначение системных противосинегнойных АБП, отмечено также улучшение показателей респираторной функции и оценки качества жизни в разделе респираторной симптоматики.

С.М. Oermann et al. выполнено открытое многоцентровое исследование AIR-CF3 — для всех пациентов, принимавших участие в 2 предыдущих исследованиях (AIR-CF1 и AIR-CF2) [10–12]. Пациенты ($n = 274$) были включены в исследование и продолжали принимать препарат в том же режиме дозирования, что и в AIR-CF1 или AIR-CF2 (больные получали АЗЛИ 2 ($n = 85$) и 3 ($n = 189$) раза в день) до 9 курсов (28 дней с терапией АЗЛИ и без таковой) для оценки долгосрочных результатов безопасности. По данным этого открытого исследования продемонстрировано превосходство дозирования АЗЛИ 3 раза в день по сравнению с двукратным приемом у лиц с МВ в возрасте 6 лет и старше, хронически инфицированных *P. aeruginosa*. При терапии АЗЛИ отмечено улучшение легочной функции, уменьшение респираторных сим-

птомов и повышение показателей качества жизни, что подтверждает устойчивость терапевтического эффекта. При этом за время продленного исследования не отмечено значительного роста нежелательных явлений [12].

23.02.10 получено одобрение FDA применения АЗЛИ как препарата, улучшающего респираторные симптомы у пациентов с МВ, инфицированных *P. aeruginosa* в возрасте 6 лет и старше [8].

Для сравнения АЗЛИ и ИТ B.M. Assael et al. [13] проведено открытое многоцентровое исследование. Больные МВ ($n = 268$) старше 6 лет, инфицированные *P. aeruginosa* ($\text{ОФВ}_1 \leq 75\%$) были рандомизированы 1 : 1 для получения либо АЗЛИ 75 мг 3 раза в день, либо ИТ 300 мг 2 раза в день в течение трех 28-дневных циклов с последующим 6-месячным открытым продлением АЗЛИ. По сравнению с пациентами, получавшими ИТ, у пациентов, получавших АЗЛИ, наблюдалось меньшее число госпитализаций, меньшее количество респираторных событий, при которых требовалось внутривенное введение противосинегнойных АБП (84 vs 121; $p = 0,004$). Также сообщается, что после 3 циклов лечения показатели респираторной функции в группе пациентов, принимающих АЗЛИ, статистически достоверно превосходили таковые в группе больных, принимающих ИТ (рис. 1), отмечалось также снижение частоты обострений и времени до 1-го обострения (рис. 2).

В течение открытого 6-месячного периода исследования с применением 75 мг АЗЛИ 2 или 3 раза в день с чередующимся 28-дневным режимом приема / отсутствия препарата уменьшение симптомов, улучшение

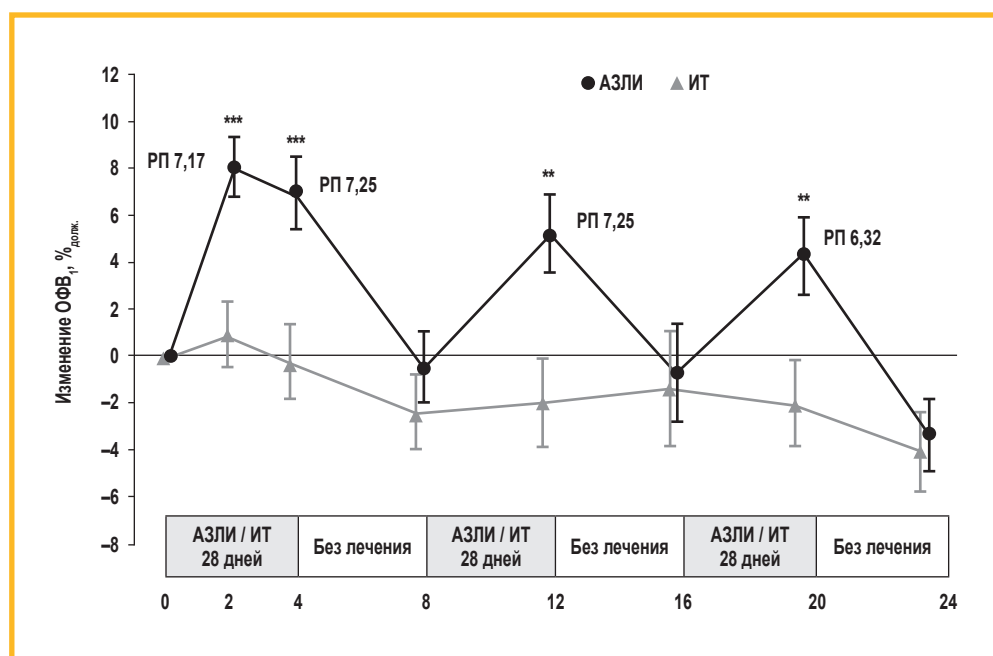


Рис. 1. Изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{дож.}) в группах терапии препаратом азтреонам лизин для ингаляций и ингаляционным тобрамицином (адаптировано из [13])

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АЗЛИ — азтреонама лизин для ингаляций; ИТ — ингаляционный тобрамицин; РП — разница показателей; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Figure 1. Change in forced expiratory volume in 1 second (%_{duc}) in the aztreonam lysine inhalation and inhaled tobramycin therapy groups (adapted from [13])

Note: **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

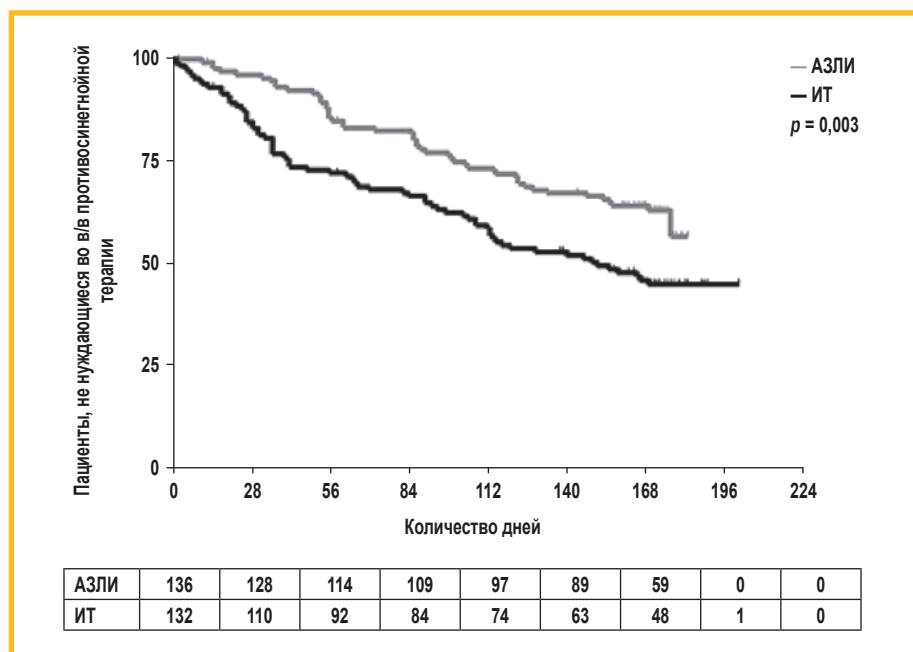


Рис. 2. Время до назначения противосинегнойных антибактериальных препаратов внутривенно в связи с респираторным обострением (адаптировано из [13])

Примечание: в/в – внутривенно; АЗЛИ – азтреонам лизин для ингаляций; ИТ – ингаляционный тобрамицин.

Figure 2. Time before administration of anti-pseudomonas aeruginosa antibiotics intravenously due to respiratory exacerbation (adapted from [13])

функции легких и плотности КОЕ *P. aeruginosa* были выше в группе пациентов, принимавших АЗЛИ 3 раза в день [13].

По требованию FDA в США проведено крупное и длительное многоцентровое постмаркетинговое исследование AIR-CF5 (2011–2016), целью которого являлся мониторинг чувствительности к азтреонаму изолятов *P. aeruginosa*, полученных из респираторных культур у пациентов с МВ. Образцы для микробиологического исследования отбирались при включении в исследование, а затем ежегодно в течение 5 лет. В исследовании приняли участие пациенты с МВ ($n = 510$) в возрасте 6 лет и старше ($25\% \leq \text{ОФВ}_1 \leq 90\%$), у которых в анамнезе отмечены положительные посевы *P. aeruginosa*. Во время исследования не продемонстрировано значимых изменений чувствительности *P. aeruginosa* к азтреонаму, при этом сниженная чувствительность *P. aeruginosa* не была связана с ускоренным снижением функции легких [14].

Режим постоянной ингаляционной АБТ при комбинированной АБТ – чередовании 2 АБП (АЗЛИ и ИТ) по 28 дней у больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, оказался более эффективным, чем классический режим альтернирующих курсов ИТ (28 дней ИТ / 28 дней перерыв). При терапии АЗЛИ / ИТ установлено снижение частоты обострений на 25,7 % ($p = 0,25$; первичная конечная точка) и частоты госпитализаций по поводу респираторных заболеваний на 35,8 % по сравнению с классическим курсом ИТ ($p = 0,14$). Отмечено также, что курсы АЗЛИ / ИТ одинаково хорошо переносились [15, 16].

21.09.09 АЗЛИ одобрено Европейским медицинским агентством (*The European Medicines Agency* – EMA) для применения у пациентов в возрасте 6 лет и старше. Препарат зарегистрирован в одноразовых флаконах, содержащих 75 мг лиофилизированного азтреонама, который растворяется в 1 мл стерильного растворителя (0,17%-ный хлорид натрия) перед ингаляцией [17]. Следует отметить, что в Европе значительное место в лечении больных МВ занимает еще один ингаляционный АБП с противосинегнойным действием – колистиметат натрия.

По данным сетевого метаанализа *O. Varannai et al.* с помощью кумулятивной кривой ранжирования SURCA* были определены наилучшие АБП для ингаляционной терапии пациентов с МВ. При анализе полученного рейтинга лечения показано, что азтреонам в дозе 75 мг 3 раза в день превосходил монотерапию колистиметатом натрия 80 мг 2 раза в сутки в отношении уменьшения плотности синегнойной палочки в мокроте и увеличения ОФВ_1 [18]. При этом колистиметат натрия уступает ингаляционному азтреонаму по профилю безопасности: может усиливать нейротоксичность и нефротоксичность некоторых препаратов (цефалоспорины, аминогликозиды, фуросемид). Колистиметат натрия также влияет на высвобождение ацетилхолина – усиливает действие миорелаксантов, средств для наркоза и аминогликозидов, должен применяться с осторожностью у пациентов с миастенией [19].

Отдельно следует отметить, что впервые ингаляционный АБП был снабжен адаптированным устройством доставки – небулайзерной системой *Altera*.

* SURCA (The Cumulative Ranking Curve) – кумулятивная кривая ранжирования. Используется при выполнении сетевых метаанализов для представления иерархии вмешательств для каждого результата (лекарственного средства, метода лечения). SURCA интерпретируется как вероятность: чем больше вероятность, тем лучше лечение. Результат: 1 (или 100 %) – наилучший метод лечения; 0 – наихудший. Оценивать SURCA можно лишь для одного сетевого метаанализа [20].

Разработка ингаляционных препаратов в сочетании с адаптированными устройствами доставки становится все более популярной в контексте инновационных решений для лечения респираторных заболеваний. Это обусловлено несколькими факторами, при которых с целью достижения максимального терапевтического эффекта требуются одновременное создание или подбор устройства доставки на этапе разработки и тестирования медикамента. Основной причиной при этом является сложность бронхов и легких как объекта для фармакологического воздействия при ингаляционной терапии. Респираторный тракт неоднороден по своему строению и условно делится на верхние и нижние дыхательные пути. Слизистая оболочка в разных его отделах также различается. Зоны с реснитчатым эпителием (цилиарная зона) переходят в т. н. нецилиарную зону в конечных бронхиолах и альвеолах. Фармакокинетика лекарственного аэрозоля различается на разных уровнях дыхательной системы. Для эффективной терапии ингаляционными медикаментами, особенно АБП, необходимы устройства, при использовании которых обеспечивается высокая степень распределения и накопления препарата в нецилиарной зоне. Это позволяет преодолеть действие мукоцилиарного клиренса — естественного механизма очистки респираторного тракта, и обеспечить длительное (до нескольких часов) действие АБП в легких [21]. Еще одной важной причиной высоких требований к ингаляционным устройствам является структурная перестройка дыхательной системы при хронических респираторных заболеваниях, особенно при МВ, что создает дополнительные препятствия для доставки лекарственного аэрозоля к месту действия [22, 23].

До 2025 г. АЗЛИ не был зарегистрирован в Российской Федерации. В 2019 г. закончился 10-летний период эксклюзивности оригинального препарата АЗЛИ Cayston® (Gilead Sciences, Inc., США) на мировом рынке. В августе 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый воспроизведенный препарат АЗЛИ — Азликтера® — ингаляционный азтреонам (компания «Алфарма», Россия). Он содержит субстанцию — α -изоформу азтреонама, которая производится итальянской компанией *Curia Italy S.r.l.* Препарат поставляется в комплекте с мембранным небулайзером *Air Fly Alzitera* и является комбинацией «медикамент — устройство доставки». Препарат следует применять только с небулайзером *Air Fly Alzitera*, поскольку характеристики прибора адаптировались еще на этапе испытаний медикамента.

Небулайзер имеет ряд конструктивных особенностей, отличающих его от других устройств в категории мембранных небулайзеров, благодаря которым обеспечиваются необходимые характеристики аэрозоля для его эффективного осаждения и депонирования в легких. Среди присутствующих на российском рынке ингаляционных АБП — недавно зарегистрированный для больных МВ 6 лет и старше препарат Азликтера® (ингаляционный азтреонам), разовая дозировка которого содержит минимальный объем раствора для ингаляции (1 мл), что значительно облег-

чает ингаляционную процедуру для детей и пациентов с дыхательной недостаточностью.

Заключение

Таким образом, при включении АЗЛИ в программу лечения больных МВ, инфицированных *P. aeruginosa*, появляются дополнительные возможности для повышения показателей качества жизни пациентов, сохранения и улучшения легочной функции, снижения частоты легочных обострений. При использовании комбинированной АБТ АЗЛИ / ИТ продемонстрирована большая эффективность по сравнению с монотерапией ИТ. АЗЛИ явился первым ингаляционным препаратом с адаптированным устройством доставки, создаваемым на этапах разработки и тестирования медикамента, что позволяет достичь максимального терапевтического эффекта. Воспроизведенный препарат АЗЛИ Азликтера® зарегистрирован в Российской Федерации и может быть включен в комплексное лечение больных МВ.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Красовский С.А. и др. Муковисцидоз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. 3-е изд. М.: ПульмоМедиа; 2024. Т. 2: 291–324. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324.
2. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 333–340. DOI: 10.1183/09031936.02.00229202.
3. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
4. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
5. Smith S., Rowbotham N.J. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; (11): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4.
6. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Mayer-Hamblett N. et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (3): 256–268. DOI: 10.1016/j.cct.2009.01.003.
7. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
8. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-cayston--aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory-symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
9. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
10. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
11. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
12. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of in-

- haled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
13. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
 14. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327–20.
 15. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101–102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
 16. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
 17. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf
 18. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.
 19. Общая характеристика лекарственного препарата. Колистин, 80 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций, инфузий и ингаляций (флаконы 1 000 000 ЕД). ЛП-№(005219)-(P)-RU от 17.04.24. Доступно на: <https://al-farma.com/wp-content/uploads/pdf/ohlp-kolistimet-af-dlya-vrachei.pdf>
 20. Salanti G., Ades A.E., Ioannidis J.P.A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (2): 163–171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
 21. Guha A. Transport and deposition of particles in turbulent and laminar flow. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 2008; 40: 311–341. DOI: 10.1146/annurev.fluid.40.111406.102220.
 22. Lourenço R.V., Klimek M.F., Borowski C.J. Deposition and clearance of 2 micron particles in the tracheobronchial tree of normal subjects – smokers and nonsmokers. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (7): 1411–1420. DOI: 10.1172/JCI106624.
 23. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242. DOI: 10.1183/09031936.01.00220001.
 24. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
 25. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with Pseudomonas aeruginosa. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-cayston-aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory-symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
 26. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
 27. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
 28. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
 29. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
 30. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
 31. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327–20.
 32. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101–102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
 33. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
 34. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf
 35. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.

Поступила: 03.09.25
Принята к печати: 15.09.25

References

1. Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Krasovskiy S.A. et al. [Cystic fibrosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: a manual]. 3rd Ed. Moscow: Pul'moMedia; 2024. Vol. 2: 291–324. DOI: 10.18093/978-5-6048754-6-9-2024-2-291-324 (in Russian).
2. De Rose V. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 333–340. DOI: 10.1183/09031936.02.00229202.
3. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40 (6): 727–736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464.
4. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.04.005.
5. Smith S., Rowbotham N.J. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; (11): CD001021. DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub4.
6. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Mayer-Hamblett N. et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp. Clin. Trials.* 2009; 30 (3): 256–268. DOI: 10.1016/j.cct.2009.01.003.
7. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. ELITE Study Group Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
8. GILEAD. U.S. Food and Drug Administration approves Cayston® (aztreonam for inhalation solution) for the improvement of respiratory symptoms in cystic fibrosis patients with Pseudomonas aeruginosa. 2010. Available at: <https://www.gilead.com/news/news-details/2010/us-food-and-drug-administration-approves-cayston-aztreonam-for-inhalation-solution-for-the-improvement-of-respiratory-symptoms-in-cystic-fibrosis-patients-with-pseudomonas-aeruginosa>
9. Cayston [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.
10. Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L., Gibson R.L. et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway Pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest.* 2009; 135 (5): 1223–1232. DOI: 10.1378/chest.08-1421.
11. McCoy K.S., Quittner A.L., Oermann C.M. et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 921–928. DOI: 10.1164/rccm.200712-1804oc.
12. Oermann C.M., Retsch-Bogart G.Z., Quittner A.L. et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (11): 1121–1134. DOI: 10.1002/ppul.21301.
13. Assael B.M., Pressler T., Bilton D. et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (2): 130–140. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.07.006.
14. Keating C.L., Zuckerman J.B., Singh P.K. et al. Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns and associated clinical outcomes in people with cystic fibrosis following approval of aztreonam lysine for inhalation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e02327–20. DOI: 10.1128/AAC.02327–20.
15. CFDB – Cystic Fibrosis DataBase. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. May 18, 2025. Code: 101–102. Available at: <https://www.cfdb.eu/en/topics/detail/code/101-102>
16. Flume P.A., Clancy J.P., Retsch-Bogart G.Z. et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis.* 2016; 15 (6): 809–815. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.001.
17. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Final assessment report for Cayston. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. Varannai O., Gede N., Juhász M.F. et al. Therapeutic approach of chronic Pseudomonas infection in cystic fibrosis – a network meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10 (8): 936. DOI: 10.3390/antibiotics10080936.
19. [General characteristics of the medicinal product. Colistin, 80 mg, powder for solution for injection, infusion, and inhalation (1,000,000 U vials)]. LP-No.(005219)-(RG-RU) dated April 17, 2024. Available at: <https://al-farma.com/wp-content/uploads/pdf/ohlp-kolistimet-af-dlya-vrachei.pdf> (in Russian).
20. Salanti G., Ades A.E., Ioannidis J.P.A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (2): 163–171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016.
21. Guha A. Transport and deposition of particles in turbulent and laminar flow. *Annu. Rev. Fluid. Mech.* 2008; 40: 311–341. DOI: 10.1146/annurev.fluid.40.111406.102220.
22. Lourenço R.V., Klimek M.F., Borowski C.J. Deposition and clearance of 2 micron particles in the tracheobronchial tree of normal subjects – smokers and nonsmokers. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (7): 1411–1420. DOI: 10.1172/JCI106624.
23. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242. DOI: 10.1183/09031936.01.00220001.

Received: September 03, 2025
Accepted for publication: September 15, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Титова Елена Леонидовна — к. м. н., учредитель и медицинский директор Общества с ограниченной ответственностью «СинерМед»; тел.: (985) 925-91-90; e-mail: elena.titova132@gmail.com

Elena L. Titova, Candidate of Medicine, Founder and Medical Director of "SinerMed" Limited Liability Company; tel.: (985) 925-91-90; e-mail: elena.titova132@gmail.com

Кагазежев Резуан Уматиевич — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazhevru.64@gmail.com (SPIN-код: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Rezuan U. Kagazhev, Postgraduate Student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazhevru.64@gmail.com (SPIN-code: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Участие авторов

Амелина Е.Л. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Титова Е.Л. — идея написания статьи, написание и редактирование текста

Кагазежев Р.У. — сбор и обработка материала, написание текста
Все авторы 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

Amelina E.L. — idea of the article, collection and processing of the material, writing the text

Titova E.L. — idea of the article, writing and editing the text

Kagazhev R.U. — collection and processing of the material, writing the text
All 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.

Лекарственный препарат **Азликтера®** (МНН: азтреонам, лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций, 75 мг) в комплекте с небулайзером Air Fly Alzitera разработан для длительной супрессивной антибактериальной терапии хронических инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом (МВ). Препарат **Азликтера®** показан к применению у взрослых и детей старше 6 лет.

Механизм действия препарата **Азликтера®** заключается в связывании с пенициллинсвязывающими белками чувствительных бактерий. Это блокирует синтез клеточной стенки микроорганизмов. В результате структура клетки нарушается, она удлиняется (происходит филаментация), а затем разрушается (лизис). Азтреонам проявляет активность (*in vitro*) против грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*.

При анализе мокроты пациента с муковисцидозом (МВ) может быть обнаружено несколько штаммов *P. aeruginosa*. Каждый из этих штаммов может демонстрировать различную чувствительность *in vitro* к азтреонаму. Методы тестирования чувствительности к антимикробным препаратам *in vitro*, применяемые при парентеральном введении азтреонама, могут быть использованы и для мониторинга чувствительности штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у пациентов с МВ. В ходе плацебо-контролируемых исследований III фазы было установлено, что локальные концентрации азтреонама в большинстве случаев превышали минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для *P. aeruginosa*, независимо от уровня их чувствительности.

Режим дозирования препарата **Азликтера®** имеет свои особенности. Перед использованием каждой дозы препарата рекомендуется применять бронходилататор. Для пациентов, использующих несколько ингаляционных препаратов, рекомендуется следующий порядок введения:

1. Бронходилататор;
2. Муколитики;
3. Препарат Азликтера®.

Взрослым рекомендуется использовать препарат **Азликтера®** для ингаляций по 75 мг трижды в день с интервалом не менее 4 часов в течение 28 дней. Терапию можно повторять циклами: 28 дней лечения с последующим 28-дневным перерывом.

Препарат **Азликтера®** предназначен исключительно для ингаляционного введения с использованием небулайзера Air Fly Alzitera, который поставляется в комплекте с каждой упаковкой для одного курса терапии.

Небулайзер работает от внутреннего источника питания, представляющего собой перезаряжаемый литий-ионный аккумулятор, напряжением 3,7 В, с номинальной емкостью 1200 мА / ч. Максимальное время зарядки – не более 2 часов. Минимальный допустимый объем ёмкости резервуара для медикамента составляет 1 мл, при этом остаточный, не распыленный объем не превышает 0,2 мл. Скорость распыления небулайзера Air Fly Alzitera составляет 0,45–0,7 мл / мин, что соответствует времени распыления 1 мл медикамента не более 2–2,5 мин.

Для зарядки аккумулятора используется кабель USB Type-C.

Проведение ингаляционных процедур требует определенных навыков и способности воспринимать информацию о работе устройства. Если процедуру проводят детям или лицам с ограниченными возможностями, необходимо контролировать процесс.

Для оптимальной ингаляционной терапии рекомендуется удерживать устройство в горизонтальном положении. Это обеспечивает стабильное распыление и равномерное распределение аэрозоля.

Перед началом эксплуатации, после долгого хранения и после каждого использования устройства, необходима его очистка и дезинфекция. Эти процедуры следует выполнять в соответствии с руководством по эксплуатации.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при проведении ингаляции препаратом **Азликтера®** являются: кашель (58 %), заложенность носа (18 %), свистящее дыхание (15 %), боль в глотке и гортани (13 %), гипертермия (12 %) и одышка (10 %).

Редкий случай поражения легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых

О.В.Теплякова^{1,2}, И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Ю.Е.Батрудинова², Е.З.Эйдлина², О.Г.Цветкова²,
А.В.Кривоногов², С.М.Чапурина²

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

² Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

³ 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

Резюме

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) – редкое полигенное системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом в отсутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллин-содержащему пептиду в сыворотке крови. Поражение легких при БСВ является редким, но серьезным осложнением. В качестве паттернов поражения легких при БСВ описаны бронхолит, бронхит, неспецифическая интерстициальная пневмония и организуемая интерстициальная пневмония (ОИП). Легочные проявления БСВ остаются недостаточно изученными. **Целью** работы являлась демонстрация клинического наблюдения БСВ, основным проявлением которой явилось развитие криптогенной ОИП с дыхательной недостаточностью. В статье подробно представлены этапы диагностического поиска. Особенностью клинического наблюдения явилось отсутствие наиболее распространенных для БСВ симптомов (боли в горле, артритов / артралгий). **Заключение.** По результатам клинического наблюдения подчеркивается важность осведомленности клиницистов о возможных легочных осложнениях при БСВ.

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, организуемая пневмония, дыхательная недостаточность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»» (Екатеринбург). У пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию.

© Теплякова О.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Теплякова О.В., Лещенко И.В., Батрудинова Ю.Е., Эйдлина Е.З., Цветкова О.Г., Кривоногов А.В., Чапурина С.М. Редкий случай поражения легких у пациентки с болезнью Стилла взрослых. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 732–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-732-738

Rare case of lung involvement in a patient with adult Still's disease

Olga V. Teplyakova^{1,2}, Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Yulia E. Batrudinova², Elena Z. Eidlina²,
Olga G. Tsvetkova², Alexey V. Krivonogov², Svetlana M. Chapurina²

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

² Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

³ 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

Abstract

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare polygenic systemic autoinflammatory disease of unknown etiology, characterized by neutrophilic leukocytosis and the absence of rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrulline-containing peptide in the blood serum. Lung damage in AOSD is a rare but serious complication. Bronchiolitis, bronchitis, nonspecific interstitial pneumonia, and organizing interstitial pneumonia have been described as patterns of lung damage in AOSD. Pulmonary manifestations of AOSD remain poorly understood. **The aim** of the article was to demonstrate a clinical case of AOSD, the main manifestation of which was the development of cryptogenic organizing pneumonia with respiratory failure. The article presents in detail the stages of the diagnostic search. An interesting feature of this clinical case was the absence of the most common symptoms of AOSD (sore throat, arthritis/arthralgia). **Conclusion.** This clinical case emphasizes the importance of clinicians' awareness of possible pulmonary complications in AOSD.

Key words: adult-onset Still's disease, organizing pneumonia, respiratory failure.

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

Funding. There was no sponsor funding for the study.

Ethical review. The study was approved at a meeting of the Local Independent Ethics Committee of the Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association, Yekaterinburg. Written informed consent for publication was obtained from the patient.
© Teplyakova O.V. et al., 2025

For citation: Teplyakova O.V., Leshchenko I.V., Batrudinova Yu.E., Eidlina E.Z., Tsvetkova O.G., Krivonogov A.V., Chapurina S.M. Rare case of lung involvement in a patient with adult Still’s disease. *Pul’monologiya*. 2025; 35 (5): 732–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-732-738

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) — редкое системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений и неспецифичными лабораторными изменениями. Наиболее часто в клинической картине заболевания наблюдаются перемежающаяся лихорадка, сыпь, артрит, боль в горле, лимфаденопатия, спленомегалия и серозит.

Проблеме висцерального поражения при БСВ посвящено мало работ. При этом, наряду с синдромом активации макрофагов, грозным жизнеугрожающим и наиболее частым осложнением БСВ — одной из причин смертности — является поражение легких.

Исторически исследования изменений легких проводились первоначально в педиатрической практике на модели ювенильного идиопатического артрита с системным началом. В дальнейшем полученные сведения использовались для изучения БСВ [1–5]. Несмотря на то, что согласно недавно опубликованным данным, при ювенильном идиопатическом артрите с системным началом предполагается высокая летальность от поражения легких [6, 7], состояние органов дыхания при БСВ описано лишь немногими исследователями, преимущественно в виде отдельных клинических случаев [8, 9].

Самое большое ретроспективное исследование с участием пациентов с БСВ ($n = 147$) проведено *P. Ruscitti et al.* [8]. На момент установления диагноза БСВ у 18 (12,25 %) пациентов выявлено то или иное поражение легких. Подчеркивается, что респираторные признаки и симптомы были в основном слабовыраженными и включали преимущественно небольшое тахипноэ, умеренную одышку и хронический кашель. В свою очередь, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) наиболее распространенной находкой была периферическая консолидация — у 8 (44,4 %) пациентов, реже — периферическая консолидация — у 4 (22,2 %), изменения по типу «матового стекла» — у 3 (16,7 %), «булыжной мостовой» — у 3 (16,7 %), преимущественно утолщение междольковых перегородок — у 2 (11,1 %). Пациенты с вовлечением легких при БСВ характеризовались более старшим возрастом, более высокой распространенностью миалгий, поражением лимфатических узлов (ЛУ), плевритом и болью в животе, кроме того, у них выявлены более высокие значения ферритина. В случае летального исхода основной причиной смерти был неконтролируемый синдром активации макрофагов. У пациентов с БСВ и поражением легких также описана возможность развития острого респираторного дистресс-синдрома, частота которого может достигать 40 % [9]. В целом следует

признать, что поражение легких при БСВ является малоизученной проблемой, поэтому клинические наблюдения должны быть представлены широкому кругу ревматологов и пульмонологов.

Целью работы являлась демонстрация клинического наблюдения БСВ, основным проявлением которой явилось развитие организующейся интерстициальной пневмонии (ОИП).

Клиническое наблюдение

Пациентка М. 61 года поступила 24.06.24 в неотложном порядке в пульмонологическое отделение с жалобами на малопродуктивный интенсивный кашель в течение дня, одышку при обычной физической нагрузке, повышение температуры тела до фебрильных цифр.

Заболела остро в середине июня 2024 г., когда без видимых причин отметила подъем температуры тела до 39 °С, появление сухого кашля, одышки при минимальной физической нагрузке. Около 10 дней лечилась самостоятельно: принимала парацетамол — без значимого эффекта. В дальнейшем обратилась к участковому терапевту. По данным рентгенографии (РГ) ОГК были обнаружены двусторонние инфильтративные изменения в легких, что и послужило поводом для неотложной госпитализации.

При первичном осмотре: состояние удовлетворительное. Температура тела — 37,0 °С. Кожа чистая, отеков нет. Дыхание везикулярное. При аускультации выслушивались мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах грудной клетки с обеих сторон. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 17 в минуту, периферическая кислородная сатурация (SpO_2) — 94 % при дыхании комнатным воздухом в покое. По остальным органам и системам — без патологических отклонений. Лабораторных данных за новую коронавирусную инфекцию не получено.

Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Изменений в общеклиническом анализе мочи за все время наблюдения не выявлено.

При госпитализации (24.06.24) выполнена РГ ОГК: воздушность легочных полей снижена в $S_{4, 5, 9, 10}$ обеих легких за счет консолидации, легочный рисунок локально усилен. Корни структурные, не расширены. Синусы свободные. Тень сердца и аорты в пределах нормы. Предварительный диагноз: двусторонняя полисегментарная пневмония нетяжелая. Хроническая нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести. Синдром цитолиза.

Назначено лечение: амоксициллин / клавулановая кислота, дополнительно внутрь — урсодезоксихолиевая кислота и гептрал, при повышении температуры > 38 °С — парацетамол 500 мг внутрь.

Через 2 суток больная отметила появление сыпи по типу крапивницы на коже туловища. Высыпания сопровождались кожным зудом. К терапии добавлен антигистаминный препарат, на период действия которого зуд регрессировал,

Таблица
Динамика лабораторных показателей
Table
Laboratory parameters over time

Показатель	Дата (2024)						
	25.06	27.06	28.06	01.07	05.07	01.08	16.09
Лейкоциты, абс. $\times 10^9$	11,65	13,89	14,66	13,98	12,45	7,93	7,35
Нейтрофилы, %	75,2	77,4	76,2	74,5	68	43,6	53,2
Гемоглобин, г / л	106,6	107	109	108	108	130,6	137
Тромбоциты, абс. $\times 10^9$	590	557	601	646	758	249	281
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч (по Панченкову)	64	55	60	59	58	14	14
Незрелые формы гранулоцитов, %	2	0,9	0,6	0,9	1	0	0,1
Аланинаминотрансфераза, ед.	133,4	191,2		200,1	112,1	83,2	53,8
Аспаратаминотрансфераза, ед.		155,6		142,5	50,7	50,8	36,1
γ -Глутамилтранспептидаза, ед. (норма ≤ 50)		98,8		132,8	88,2		23,4
Щелочная фосфатаза, ед. (норма ≤ 130)		174,9		180,3	118,6		
Билирубин, мкмоль / л	8,3				5,4	7,0	
Креатинин, мкмоль / л	72,1			77,4	82,9	93,3	
С-реактивный белок, мг / мл	198	214	192	181	53,4	3,05	4,2
Ферритин, мкг / л				1 090			

но количество высыпаний постепенно увеличивалось. Аллергических реакций на антибактериальные препараты ранее не отмечалось.

Дальнейший диагностический поиск, прежде всего — исключение возможных аллергенов был обусловлен появлением «новых» симптомов и отсутствием эффективности терапии.

В течение периода наблюдения 25.06.24–27.06.24 показатель SpO_2 составлял 90–92 %. График температурной кривой представлен на рис. 1.

26.06.24. По данным КТ высокого разрешения (КТВР) ОГК, выполненной по стандартной методике, определяются 2-сторонние участки консолидации, больше выраженные в SS_{4-5} и нижних долях. В верхних долях определяются несколько участков понижения пневматизации по типу «матового стекла». Проходимость трахеи и магистральных бронхов не нарушена, просвет не сужен. В обеих плевральных полостях определяется до 10–13 мм жидкости. В наддиафрагмальной области по левой стенке определяется округлой формы образование, интимно прилежащее к стенке пище-

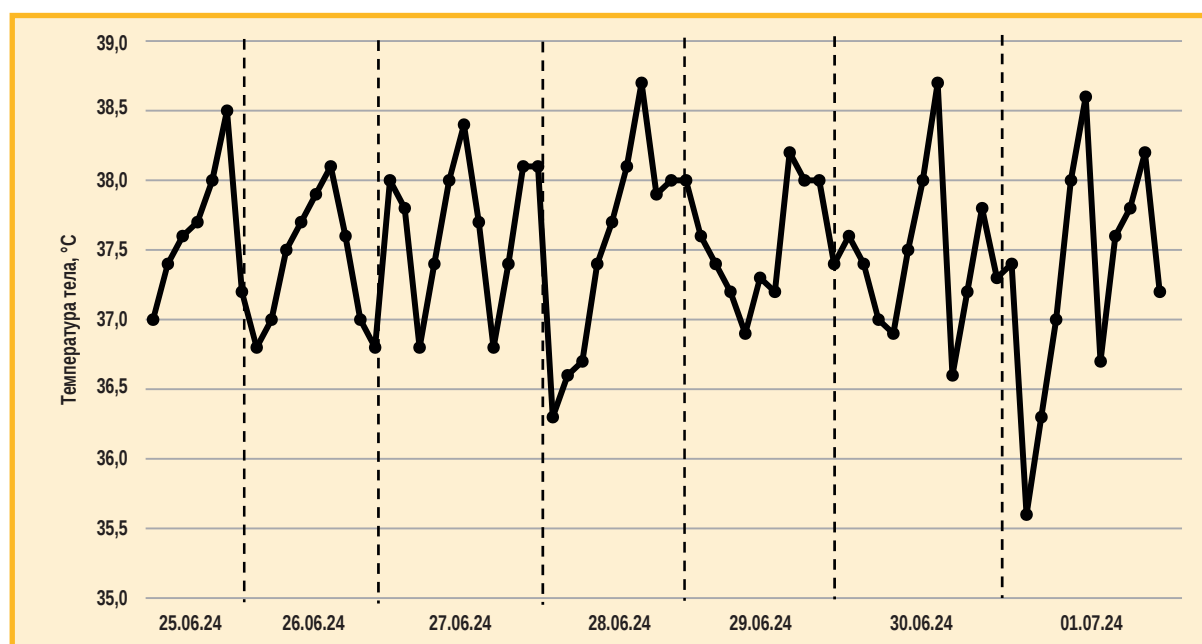


Рис. 1. Температурная кривая на фоне антибактериальной терапии (измерение температуры проводилось с двухчасовыми интервалами в течение 1 нед.)

Примечание: снижение температуры фоне приема парацетамола.

Figure 1. Temperature curve during antibacterial therapy (temperature measurements were carried out at two-hour intervals during the week)

Note. The temperature decreased after paracetamol administration.

вода, размерами $18 \times 14 \times 17$ мм (+16 НУ), ниже у кардии желудка — ЛУ 13,8 мм (рис. 2).

27.06.24 (3-й день стационарного лечения). Результаты дополнительных исследований:

- содержание железа в сыворотке крови — 2,54 мкмоль / л;
- общая железосвязывающая способность — 38,1 мкмоль / л (расценено как анемия на фоне воспалительного заболевания);
- уровень K^+ , Na^{++} , Cl^- — в пределах референтных значений;
- прокальцитонин крови — 0,16 нг / мл.

28.06.24 (4-й день стационарного лечения). Сыпь приобрела иной характер: наблюдалась розовая папулезная мелкоточечная сыпь без склонности к слиянию, немного возвышающаяся над поверхностью кожи, а также единичные розеолезные высыпания (см. рис. 2).

При дополнительном обследовании исключены вирусные гепатиты, инфекция вирусом иммунодефицита человека, туберкулез. Отмечено, что эффект от антибактериальной терапии отсутствует, клиническая картина заболевания, данные КТВР ОГК и лабораторных показателей не соответствуют диагнозу пневмония, антибактериальная терапия отменена.

01.07.24 (7-й день стационарного лечения). Сохраняется фебрильная лихорадка (см. рис. 1), одышка при обычной нагрузке, снижение SpO_2 до 85–89 %, высокая лабораторная активность, повышение печеночных показателей, цитолиза и холестаза, отмечено прогрессирование тромбоцитоза (см. таблицу), признаки коагулопатии: гиперфибриногенемия (7,1 г / л), клинически значимое повышение уровня D-димеров (2,08 мкг / мл). Проведена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с усилением.

Заключение: гепатомегалия. Киста правой доли печени. Аденопатия брыжеечных и параортальных ЛУ до 10 мм в диаметре. Параэзофагеальный увеличенный ЛУ (в нижней трети, 13×11 мм), чуть ниже, возле малой кривизны желуд-

ка, аналогичный узел — 10×17 мм, структура узлов однородная. Неосложненная грыжа передней стенки живота. При повторной КТВР ОГК с контрастированием существенной динамики поражения легких не показано. Тромбоэмболии легочных артерий не выявлено.

02.07.24. По результатам эхокардиографии полости сердца не расширены. Патологической регургитации нет. Общая и регионарная сократительная способность миокарда обоих желудочков не нарушена.

Дополнительные лабораторные данные: белковые фракции: альбумины — 32,2 %, α_1 -глобулины — 8,65 %, α_2 -глобулины — 16,68 %, β -глобулины — 17,12 %, γ -глобулины — 25,32 %. Консультация гематолога. Заключение: острое воспалительное (в т. ч. возможно аутовоспалительное) заболевание. Косвенных признаков лимфопролиферативного заболевания нет.

Проведен врачебный консилиум в составе пульмонолога, кардиолога, ревматолога, гастроэнтеролога, рентгенолога. Рассмотрены диагностические критерии (*M. Yamaguchi*) БСВ [10]. На основании наличия сыпи и лейкоцитоза $> 10\,000$ в 1 мкл (главные критерии), а также лимфаденопатии, увеличения уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы (дополнительные критерии) при исключении инфекционного и паранеопластического процессов сделано предположение о наличии БСВ. Последующее определение содержания антинуклеарного фактора и ревматоидного фактора (в пределах нормы) позволило получить необходимое число критериев для установления определенного диагноза БСВ.

Начато лечение системными глюкокортикостероидами (сГКС) — преднизолон 1 мг / кг массы тела (60 мг в сутки), омепразол с целью гастропротекции.

03.07.24. Максимальная температура тела за 1 сутки не превышала $37,2^\circ\text{C}$. SpO_2 — 89–90 % при дыхании ком-

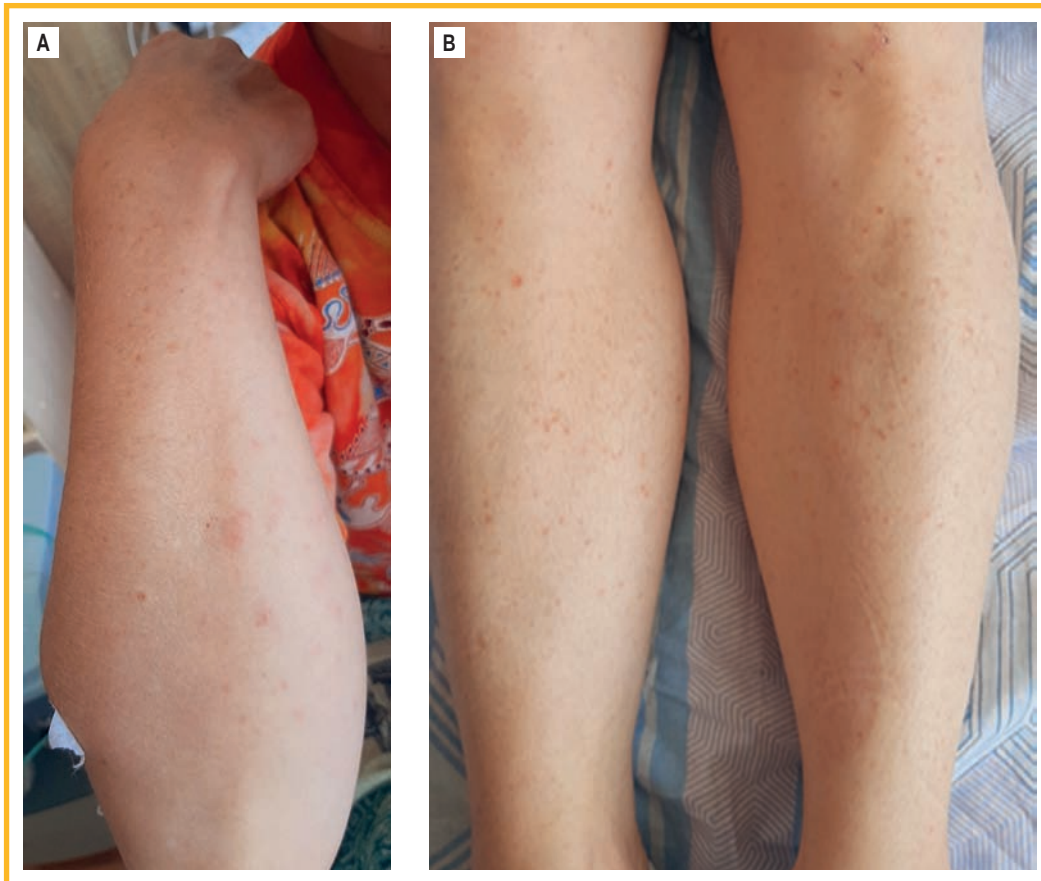


Рис. 2. Розовые макулопапулезные высыпания: А — предплечье; В — голени

Figure 2. Pink maculopapular rash: A — forearm; B — shins

натным воздухом. Кожная сыпь имела разнонаправленный характер: на коже живота регрессировала, на коже спины сохранялась в прежнем объеме, бледная. На коже нижних конечностей элементы сыпи в прежнем объеме, стали более яркими, без новых элементов. Кожный зуд не беспокоил.

05.07.24. ЧДД – 16 в минуту, SpO₂ – 95 %, температура тела нормализовалась, установлена положительная динамика лабораторных показателей – снижение уровня С-реак-

тивного белка, трансаминаз, регресс кожной сыпи, при этом предварительно установленный диагноз БСВ подтвердился.

Поскольку тяжесть состояния была преимущественно обусловлена дыхательной недостаточностью (ДН), связанной с поражением легких по типу ОИП, а также для минимизации риска септических осложнений, пациентка была выписана с рекомендациями дальнейшего приема преднизолона в дозе 0,5 мг / кг массы тела (30 мг в сутки) в течение 6–8 нед., поддержки препаратами кальция 1 200 мг

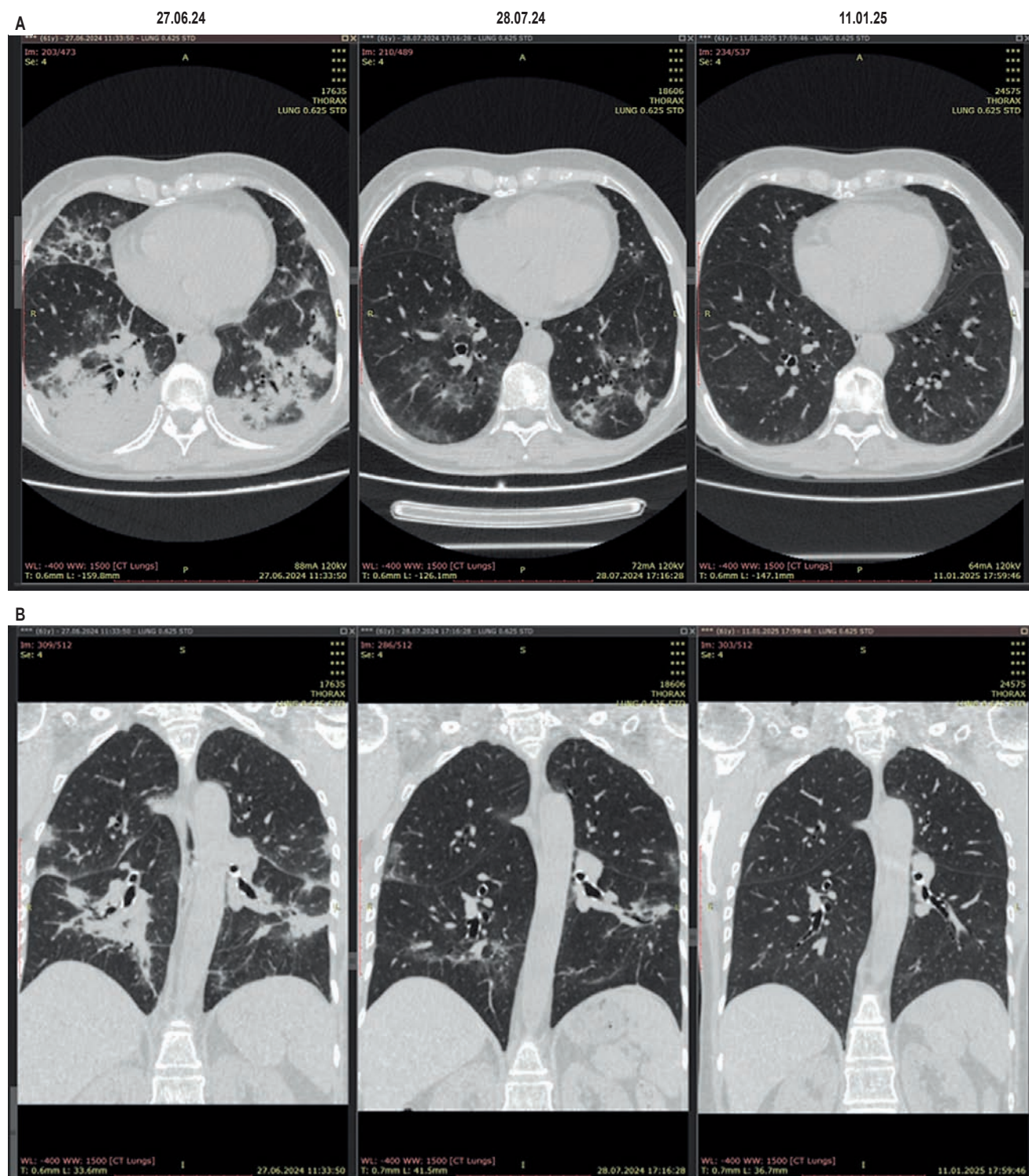


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки: А – аксиальный срез; В – коронарный срез

Figure 3. Computed tomography of the chest organs: A – axial section; B – coronal section

в сутки, витамина D 2 000 МЕ под наблюдение ревматолога по месту жительства. В середине июля 2024 г. ревматологом инициирована терапия микофеноловой кислотой 1 440 мг в сутки. На амбулаторном этапе пациентка очно осмотрена врачом-гематологом — данных за лимфопролиферативное заболевание нет.

28.07.24. По данным КТВР ОГК — положительная динамика по сравнению с данными от 27.06.24. Уменьшение размеров и интенсивности участков консолидации легочной ткани, регресс аденопатии внутригрудных ЛУ, отсутствие жидкости в плевральных полостях.

При динамической оценке состояния пациентки в августе и сентябре 2024 г. отмечен полный регресс респираторных симптомов, продолжающаяся положительная лабораторная динамика с полной нормализацией лабораторных маркеров активности болезни. В конце августа 2024 г. начато снижение суточной дозы преднизолона с последующей отменой.

26.12.24. Жалоб нет, состояние удовлетворительное, SpO₂ — 98 %; дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста — 425 м; SpO₂ — 97%. Показатели спирометрии от 26.12.24:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 2,70 л (133 %_{долж.});
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 2,27 (110 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 0,77;
- максимальная объемная скорость выдоха 25–75 % от ФЖЕЛ — 61 %_{долж.}

По данным КТВР ОГК от 11.01.25 — без существенных патологических изменений в легких.

Результаты КТВР ОГК в динамике от 27.06.24, 28.07.24 и 11.01.25 представлены на рис. 3.

Обсуждение

Число публикаций, описывающих БСВ с поражением легких, ограничено [6–9]. По данным разных источников, частота встречаемости поражения легких при БСВ колеблется от 5 до 30 %. *M. Gerfaud-Valentin et al.* [9] выделены 2 паттерна поражения легких при БСВ: с преимущественным поражением дыхательных путей (бронхиолит и бронхит) и с интерстициальным заболеванием легких (неспецифическая интерстициальная пневмония или неклассифицируемая интерстициальная пневмония).

Приведенное клиническое наблюдение БСВ, осложненной ОИП и ДН, — это 2-е описание подобного осложнения по данным литературы [6]. При выявленных по результатам РГ ОГК полисегментарных инфильтративных изменениях инициирована начальная антибактериальная терапия. Лейкоцитоз, высокий уровень печеночных трансаминаз, повышенный показатель ферритина, сыпь на конечностях и спине и лимфаденопатии в условиях исключения инфекционного и паранеопластического процессов позволили предположить БСВ. Концентрация прокальцитонина, антинуклеарного и ревматоидного факторов были в пределах нормы. Паттерн ОИП выявлен позднее по результатам КТВР ОГК. Диагноз БСВ, осложненная ОИП, установлен по совокупности симптомов. При лечении преднизолоном (60 мг в день с последующим переводом на 30 мг в день *per os*) уже

к 3-му дню терапии отмечено отчетливое улучшение течения заболевания.

Таким образом, при лечении сГКС в сочетании с микофеноловой кислотой показан выраженный положительный результат течения БСВ.

Заключение

Особенностью данного клинического наблюдения является редкое поражение легких при БСВ в дебюте заболевания с клинико-лабораторными симптомами внебольничной пневмонии. С одной стороны, заболевание сопровождалось выраженными воспалительными изменениями лабораторных показателей, с другой — синдромом цитолиза, появлением папулезной мелкоочечной сыпи без склонности к слиянию, лимфаденопатией и выраженной 2-сторонней консолидацией с участками снижения пневматизации по типу «матового стекла» по данным КТВР ОГК, что противоречило первоначальному диагнозу внебольничная пневмония. В процессе обследования исключены инфекционный и паранеопластический синдром, а также аутоиммунные заболевания соединительной ткани. При многопрофильном обсуждении данного клинического наблюдения решено остановиться на диагнозе БСВ. В результате терапии сГКС наблюдалось быстрое улучшение клинико-лабораторной, рентгенологической динамики и купирование ДН. Дальнейшая терапия сГКС с последующей отменой и продолжение лечения микофеноловой кислотой привело к медикаментозной ремиссии заболевания.

Литература / Reference

1. Kimura Y., Weiss J.E., Haroldson K.L. et al. Childhood arthritis rheumatology research Alliance Carra Net investigators. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013; 65 (5): 745–752. DOI: 10.1002/acr.21889.
2. Saper V.E., Chen G., Deutsch G.H. et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (12): 1722–1731. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216040.
3. Schuler G.S., Yasin S., Carey B. et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis. Rheumatol.* 2019; 71 (11): 1943–1954. DOI: 10.1002/art.41073.
4. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59 (6): 645–665. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-643-663. / Nasonov E.L., Feist E. [Adult Still's disease: New horizons]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59 (6): 645–665. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-643-663 (in Russian).
5. Huang Y., Sompi-Montgomery L., Patti J. et al. Disease course, treatments, and outcomes of children with systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2024; 76 (3): 328–339. DOI: 10.1002/acr.25234.
6. Sato H., Yokoe I., Nishio S. et al. A case of adult onset Still's disease complicated with cryptogenic organizing pneumonia. *Intern. Med.* 2011; 50 (3): 247–251. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4180.
7. Ak O., Ozer S., Çağ Y., Karagöz G. An adult onset Still's disease mimicking pneumonia. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (8): 2539–2541. DOI: 10.1007/s00296-010-1445-y.
8. Ruscitti P., Berardicurti O., Iacono D. et al. Parenchymal lung disease in adult onset Still's disease: an emergent marker of disease severity-characterisation and predictive factors from Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRCS) cohort of patients. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 151. DOI: 10.1186/s13075-020-02245-5.

9. Gerfaud-Valentin M., Cottin V., Jamilloux Y. et al. Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease: a STROBE-compliant case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (30): e4258. DOI: 10.1097/MD.0000000000004258.
10. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J. Rheumatol.* 1992; 19 (3):

424–430. Available at: [https://www.jrheum.org/sites/default/files/pdf/Guides/Yamaguchi_1992_19_424-30%20\(1\).pdf](https://www.jrheum.org/sites/default/files/pdf/Guides/Yamaguchi_1992_19_424-30%20(1).pdf)

Поступила: 16.01.25

Принята к печати: 27.03.25

Received: January 16, 2025

Accepted for publication: March 27, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Теплякова Ольга Вячеславовна — д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Центра клинической ревматологии Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (912) 242-26-58; e-mail: oteplyakova69@gmail.ru (SPIN-код: 3208-8679; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2114-0419>)

Olla V. Teplyakova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Clinical Rheumatology Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, tel.: (912) 242-26-58; e-mail: oteplyakova69@gmail.ru (SPIN-code: 3208-8679; ORCID: 0000-0003-2114-0419)

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor; Professor, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Батрудинова Юлия Евгеньевна — врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (912) 950-547-58-63; e-mail: y.batrudinova@newhospital.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2777-9606>)

Yulia E. Batrudinova, Pulmonologist, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (912) 950-547-58-63; e-mail: y.batrudinova@newhospital.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2777-9606>)

Эйдлина Елена Зиновьевна — врач-рентгенолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (912) 264-14-40; e-mail: ale38779837@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5047-8259>)

Elena Z. Eydlina, Radiologist, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (912) 264-14-40; e-mail: ale38779837@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5047-8259>)

Цветкова Ольга Геннадьевна — врач-ревматолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (922) 152-71-89; e-mail: tsvetkova.og.work@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6301-9886>)

Olga G. Tsvetkova, Rheumatologist, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (922) 152-71-89; e-mail: tsvetkova.og.work@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6301-9886>)

Кривоногов Алексей Викторович — врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (922) 203-18-99; e-mail: angedonia35@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6972-0260>)

Alexey V. Krivonogov, Pulmonologist, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (922) 203-18-99; e-mail: angedonia35@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6972-0260>)

Чапурина Светлана Михайловна — заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»; тел.: (912) 264-43-85; e-mail: s.chapurina@newhospital.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5824-9959>)

Svetlana M. Chapurina, Deputy Director General for Clinical Expertise Work, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association; tel.: (912) 264-43-85; e-mail: s.chapurina@newhospital.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5824-9959>)

Участие авторов

Теплякова О.В. — концепция дизайна и написание текста рукописи, обсуждение содержания статьи (30 %)

Лешенко И.В. — научное руководство, обсуждение и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи (30 %)

Батрудинова Ю.Е. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных (10 %)

Эйдлина Е.З. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных (10 %)

Цветкова О.Г. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных (10 %)

Кривоногов А.В. — анализ и интерпретация полученных данных (5 %)

Чапурина С.М. — анализ и интерпретация полученных данных (5 %)

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

Authors Contribution

Teplyakova O.V. — concept design and writing of the text of the manual, discussion of the content of the article (30%)

Leshchenko I.V. — scientific guidance, discussion and editing of the text, approval of the final version of the article (30%)

Batrudinova Yu.E. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the collected data (10%)

Eydlina E.Z. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the collected data (10%)

Tsvetkova O.G. — collection and processing of the material, analysis and interpretation of the collected data

Krivonogov A.V. — analysis and interpretation of the collected data (5%)

Chapurina S.V. — analysis and interpretation of the collected data (5%)

All authors made significant contributions to the analytical work and preparation of the manuscript, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Трансбронхиальная щипцевая биопсия лимфатических узлов в диагностике лимфаденопатии средостения

В.М.Мишарин¹, Н.В.Казаков¹ ✉, А.Н.Мусаев¹, А.К.Шилова^{1,2}, Т.Н.Карнозова¹, Ж.Р.Омарова^{1,3}, П.А.Никитин¹, С.Д.Горбунков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России: 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

При использовании рекомендуемых методов получения биопсийного материала для дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения (ЛС), таких как трансбронхиальная или транспищеводная игловая биопсия под внутрисосветным ультразвуковым контролем (ультразвуковая трансбронхиальная тонкоигльная биопсия – УЗ-ТИБ) требуются дорогостоящее оборудование и расходные материалы, при этом доступность УЗ-ТИБ для рутинного применения в настоящее время ограничена. **Целью** исследования является изучение безопасности и эффективности трансбронхиальной щипцевой биопсии (ТБЩБ) лимфатических узлов (ЛУ) в качестве одного из основных методов верификации этиологии ЛС. **Материалы и методы.** В 2024–2025 гг. проведено исследование, в которое были включены пациенты ($n = 91$) с рентгенологически подтвержденной ЛС. Представлен опыт использования альтернативного эндоскопического подхода к диагностике причин ЛС с использованием широкодоступного оборудования. **Результаты.** На основании полученного гистологического материала установлен диагноз саркоидоз (77 (85 %)) внутригрудных ЛУ, в остальных случаях диагностированы криптококкоз (2 (2 %)), плоскоклеточный рак легкого (G2) (1 (1 %)), низкодифференцированная аденокарцинома легкого (3 (3 %)), в 7 (8 %) случаях материал оказался неинформативным. **Заключение.** Представленная методика ТБЩБ может быть использована в центрах, в которых оборудование для УЗ-ТИБ отсутствует или в случаях, когда УЗ-ТИБ оказалась неэффективной.

Ключевые слова: внутригрудная лимфаденопатия, биопсия лимфатических узлов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка работы отсутствовала.

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

© Мишарин В.М. и соавт., 2025

Для цитирования: Мишарин В.М., Казаков Н.В., Мусаев А.Н., Шилова А.К., Карнозова Т.Н., Омарова Ж.Р., Никитин П.А., Горбунков С.Д. Трансбронхиальная щипцевая биопсия лимфатических узлов в диагностике лимфаденопатии средостения. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 739–745. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-739-745

Transbronchial forceps biopsy of lymph nodes in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy

Viktor M. Misharin¹, Nikita V. Kazakov¹ ✉, Abdumutalib N. Musaev¹, Aleksandra K. Shilova^{1,2}, Tatyana N. Karnozova¹, Zhanna R. Omarova^{1,3}, Pavel A. Nikitin¹, Stanislav D. Gorbunkov¹

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

² The Federal State Budgetary Institution “State Research Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Marshala Novikova 23, Moscow, 123098, Russia

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

Abstract

The recommended methods for obtaining biopsy material for the differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy (ML), such as transbronchial or transesophageal needle biopsy under the control of intraluminal ultrasound (ultrasound transbronchial fine-needle biopsy – US-FNB), require expensive equipment and consumables, while the availability of US-FNB for routine use is currently limited. **The aim** of the study is to evaluate the safety and efficacy of forceps transbronchial lymph node biopsy (FTLB) as one of the main methods for verifying the etiology of ML. **Methods.** A study was conducted in 2024 – 2025, which included patients ($n = 91$) with radiologically confirmed ML. The experience of using an alternative endoscopic approach to diagnosing the causes of ML using widely available equipment is presented. **Results.** The following diagnoses were confirmed based on the obtained histological material – sarcoidosis of intrathoracic lymph nodes (77 (85%)), cryptococcosis (2 (2%)), squamous

cell lung cancer (G2) (1 (1%)), and poorly differentiated lung adenocarcinoma (3 (3%)). The biopsy material was uninformative in 7 (8%) cases. **Conclusion.** The presented method of PTBL can be used in centers where equipment for ultrasound-FBI is not available or in cases where ultrasound-FBI was ineffective.

Key words: intrathoracic lymphadenopathy; lymph node biopsy.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflict of interests.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. Each patient has received written informed consent to participate in the study.

© Misharin V.M. et al., 2025

For citation: Misharin V.M., Kazakov N.V., Musaev A.N., Shilova A.K., Karnozova T.N., Omarova Zh.R., Nikitin P.A., Gorbunkov S.D. Transbronchial forceps biopsy of lymph nodes in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 739–745 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-739-745

Лимфаденопатия средостения (ЛС) является симптомом различных воспалительных, инфекционных или онкологических заболеваний [1, 2]. Вследствие анатомической сложности строения средостения и разнообразия вариантов ЛС единый подход к получению гистологического и цитологического материала в этой анатомической зоне отсутствует [3, 4]. Эндоскопические методы биопсии при ЛС разнообразны, но нередко для этого требуется оснащение дорогостоящим оборудованием и расходными материалами. При этом трансбронхиальная или транспищеводная игловая биопсия под внутрисветовым ультразвуковым контролем (ультразвуковая трансбронхиальная тонкоигловая биопсия – УЗ-ТИБ) считается методом выбора для биопсии при ЛС. Основным недостатком этого метода является недостаточно высокая диагностическая эффективность при лимфопролиферативных и доброкачественных заболеваниях, а также его высокая себестоимость [5]. Криобиопсия – бронхоскопический метод биопсии при помощи охлажденного криозонда, кристаллизации и последующей инцизионной биопсии путем экстракции замороженного блока ткани через дыхательные пути пациента. При использовании этой методики обеспечивается получение большего объема биопсийного материала по сравнению с применением бронхоскопических щипцов, что позволяет ей конкурировать с полостным хирургическим вмешательством под общим наркозом. Данный метод успешно применяется для диагностики интерстициальных заболеваний легких [6, 7], однако оборудование для проведения криобиопсии представлено в единичных хирургических центрах Российской Федерации, ввиду чего методика так же, как и УЗ-ТИБ, недоступна для рутинного применения [8].

Метод трансбронхиальной щипцевой биопсии (ТБЩБ) лимфатических узлов (ЛУ), к которой вновь обращаются специалисты, существует давно (*G. Pauli*, 1984) [9]. Данная методика технически проста, обеспечивает получение достаточного объема гистологического материала из увеличенных ЛУ средостения для последующей гистологической верификации, характеризуется высокой диагностической ценностью патоморфологического заключения при доброкачественных заболеваниях и онкологической патологии [9].

Целью данной работы явилось изучение безопасности и эффективности ТБЩБ в качестве одного из основных методов верификации этиологии ЛС.

Материалы и методы

В исследование включены данные пациентов ($n = 91$: 42 (46 %) мужчины, 49 (54 %) женщин; средний возраст – 48 ± 22 (24–74) года) с рентгенологически подтвержденной ЛС, получавших лечение в период с февраля 2024 по май 2025 г.

Каждый пациент был проинформирован об особенностях вмешательства и возможных осложнениях. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на проведение медицинской манипуляции и участие в клиническом исследовании.

У всех пациентов тщательно собирался анамнез, производились лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, туберкулинодиагностика, диаскин-тест) и инструментальные (мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки – МСКТ) исследования. Гибкая бронхоскопия с ТБЩБ выполнялась биопсийными щипцами из увеличенных бифуркационных ЛУ средостения в рамках одной медицинской процедуры.

Размер целевой группы ЛУ составлял 19 ± 8 (9–35) мм, количество биоптатов – 7 ± 3 (4–10) (см. табл. 1).

Техника выполнения биопсии

Предварительно у всех пациентов выполнялась МСКТ органов грудной клетки (рис. 1). На основании полученных данных определялась целевая зона с наилучшим углом атаки для получения достаточного количества биопсийного материала. Точкой инцизии

Таблица 1
Характеристика пациентов ($n = 91$)

Table 1
Patient characteristics ($n = 91$)

Характеристика		Среднее значение
Пол, n :		
• мужской	46	–
• женский	54	–
Возраст, годы	24–74	4 ± 22
Размер целевой группы ЛУ, мм	9–35	19 ± 8
Количество биоптатов	4–10	7 ± 3

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы.

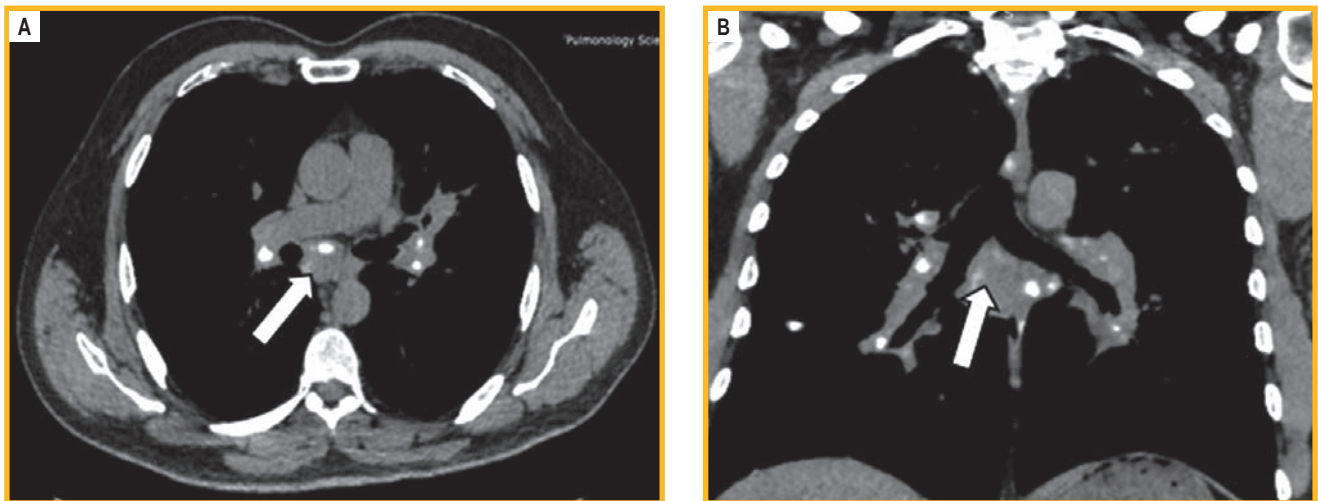


Рис. 1. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной и фронтальной проекциях (мультипланарная реконструкция). Стрелка: определяется увеличенный до $18 \times 27 \times 21$ мм бифуркационный лимфатический узел гетерогенной структуры с наличием аморфных кальцинатов

Figure 1. Results of multispiral computed tomography of the chest organs in axial and frontal views (multi-planar reconstruction). Arrow: an enlarged bifurcation lymph node of heterogeneous structure with the presence of amorphous calcifications up to $18 \times 27 \times 21$ mm is visible

являлся киль карины или межхрящевой промежуток по правому или левому скату бифуркации трахеи.

Манипуляция проводилась в условиях общей анестезии с искусственной вентиляцией легких через однопросветную интубационную трубку, ТБЩБ выполнялась из бифуркационной группы ЛУ. При выполнении данной методики использования эндо-бронхиального УЗИ не подразумевалось.

Разрез длиной 3–4 мм выполнялся в межхрящевой области с помощью игольчатого папиллотома через всю стенку дыхательных путей путем использования аппарата электрокоагуляции (ERBE VIO 300s, Германия), энергия – 20–40 Вт. Далее заводили биопсийные щипцы диаметром 1,8 мм с последующей инцизионной биопсией ткани ЛУ (рис. 2). Количество биоптатов составило 7 ± 3 (от 4 до 10). Полученный биопсийный материал хранился в забуференном растворе формалина с целью последующего планового морфологического исследования.

Биопсия считалась информативной при получении положительного гистологического заключения на основании светооптического исследования. Иммуногистохимическое исследование выполнялось при достаточном количестве материала и клинической необходимости проведения дифференциального диагноза. С целью исключения осложнений вмешательства пациенты наблюдались в течение первых суток после манипуляции, проводилось повторное клиническое и рентгенологическое обследование.

Результаты

Выполнено 90 гистологических исследований биопсийного материала. В 77 (85 %) случаях установлен диагноз саркоидоз внутригрудных ЛУ, в остальных случаях диагностированы криптококкоз (2 (2 %)), плоскоклеточный рак легкого (G2) (1 (1 %)), низкодифференцированная аденокарцинома легкого (3 (3 %)),

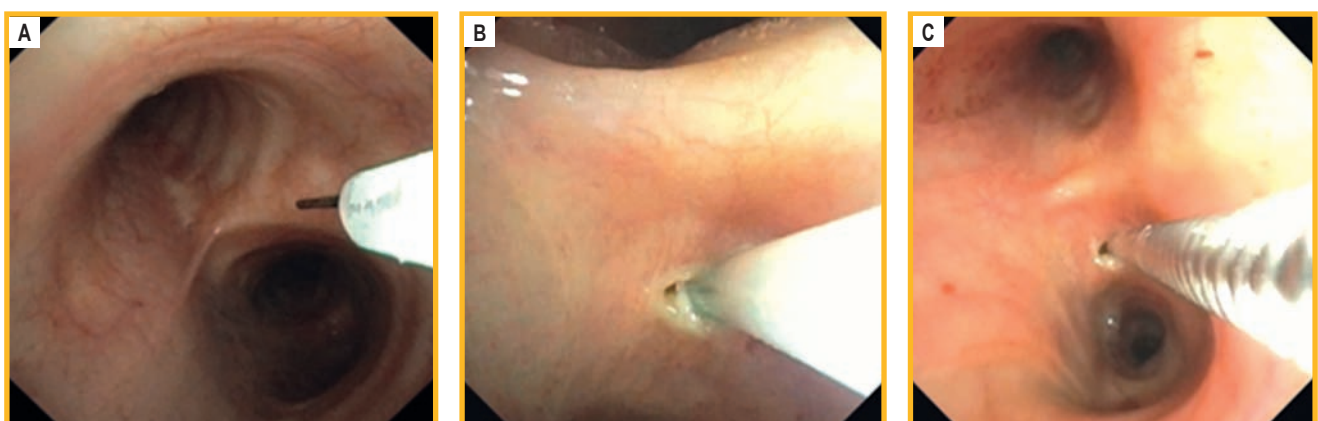


Рис. 2. Этапы выполнения щипцовой трансбронхиальной биопсии бифуркационных лимфатических узлов: А – формирование канала папиллотомом под эндоскопическим контролем; В – внешний вид сформированного пункционного канала по килу бифуркации трахеи; С – биопсийные щипцы в просвете сформированного канала

Figure 2. Stages of transbronchial forceps biopsy of bifurcation lymph nodes: А – formation of a channel with a papillotome under endoscopic control; В – appearance of the formed puncture channel along the carina of the trachea bifurcation; С – biopsy forceps in the lumen of the formed channel

Таблица 2
Гистологические результаты щипцевой
трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов
Table 2
Histological results of forceps transbronchial biopsy of
lymph nodes

Диагноз	n (%)
Саркоидоз	77 (85)
Криптококкоз	2 (2)
Плоскоклеточная карцинома (G2)	1 (1)
Низкодифференцированная аденокарцинома	3 (3)
Неинформативный материал	7 (8)
Биопсия не выполнена	1 (1)
Всего	91 (100)

в 7 (8 %) случаях материал оказался неинформативным, у 1 (1 %) пациента от биопсии воздержались. Гистологические результаты ТБЩБ представлены в табл. 2.

Особого внимания заслуживают неинформативные результаты исследования, которые встретились в 7 (8 %) случаях. Причиной неинформативных результатов послужило недостаточное для полноценного гистологического исследования количество материала, что было отмечено на этапе отработки методики. Повторная манипуляция выполнена у 2 пациентов, после чего в обоих случаях подтвержден диагноз саркоидоз внутригрудных ЛУ.

Клинически значимых осложнений манипуляций не наблюдалось. В 1 случае при контрольной рентгенографии органов грудной клетки отмечен пневмомедиастинум, при котором лечения не потребовалось. У 8 (9 %) пациентов отмечалась кровоточивость из области рассечения стенки бронха, купированная во всех случаях консервативно, дополнительного гемостаза не потребовалось. У 1 (1 %) пациента отмечено умеренное поступление крови из области рассечения стенки бронха, купированное путем прижатия места инцизии слизистой бронха.

При контрольной видеобронхоскопии, выполненной в отдаленные сроки после манипуляции (4–12 нед.) отмечена полная эпителизация места бронхотомии без признаков стенозирования или деформации просвета дыхательных путей.

В качестве иллюстрации представлены клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент В. 54 лет поступил с жалобами на одышку смешанного характера (оценка по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* (mMRC) – 2 балла). Из анамнеза: курильщик со стажем (индекс курения – 12 пачко-лет). Отметил появление одышки после перенесенной новой коронавирусной инфекции, при повторных острых респираторных вирусных инфекциях отмечает появление дистантных хрипов. По результатам МСКТ определяются увеличенные паратрахеальные,

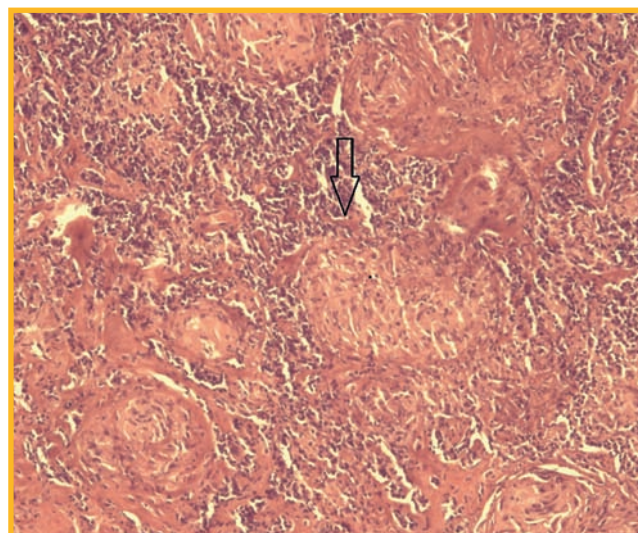


Рис. 3. Гранулематозное воспаление в ткани лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 10$

Figure 3. Granulomatous inflammation in lymph node tissue. Hematoxylin and eosin staining; $\times 10$

бифукационные, аортопульмональные, преваскулярные, бронхопульмональные, паразофагеальные, парааортальные ЛУ размерами до 23×38 мм (рис. 1). При лабораторном обследовании данных за туберкулез не получено.

Выполнена ТБЩБ с доступом в зоне карины трахеи с последующей биопсией эндоскопическими щипцами ткани бифукационных ЛУ. Результат гистологического исследования: фрагменты фиброзной ткани с наличием четко очерченных округлых и овальных некротических эпителиоидноклеточных гранул, часть их – с фиброзной капсулой (фиброзным венчиком) с наличием гигантских многоядерных клеток по типу Пирогова–Лангханса. Заключение: саркоидоз ЛУ (рис. 3).

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 39 лет поступила с жалобами на периодический приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой белого цвета, одышку инспираторного характера при умеренных физических нагрузках (1 балл по mMRC), субфебрилитет. Из анамнеза: экс-курильщица, индекс курения – 4 пачко-лет. По результатам МСКТ – картина очагового поражения, инфильтратов обоих легких с фиброзированием, внутригрудной и внутрибрюшной лимфаденопатии – в рамках генерализованной формы саркоидоза (рис. 4). При лабораторном обследовании данных за туберкулез не получено.

Выполнена ТБЩБ с доступом в зоне бифуркации трахеи с последующей биопсией эндоскопическими щипцами ткани бифукационного ЛУ. Результат гистологического исследования: морфологическая картина метастаза аденокарциномы желудка (рис. 5).

Обсуждение

ЛС – симптом многочисленных заболеваний, различных по этиологии, при диагностике которых требуется анализ клинических, лучевых, лабораторных и инструментальных данных [10, 11]. Несмотря на то, что диагностические технологии в последние годы развиваются динамично, морфологическое и бактериологическое исследования биоптата патологически

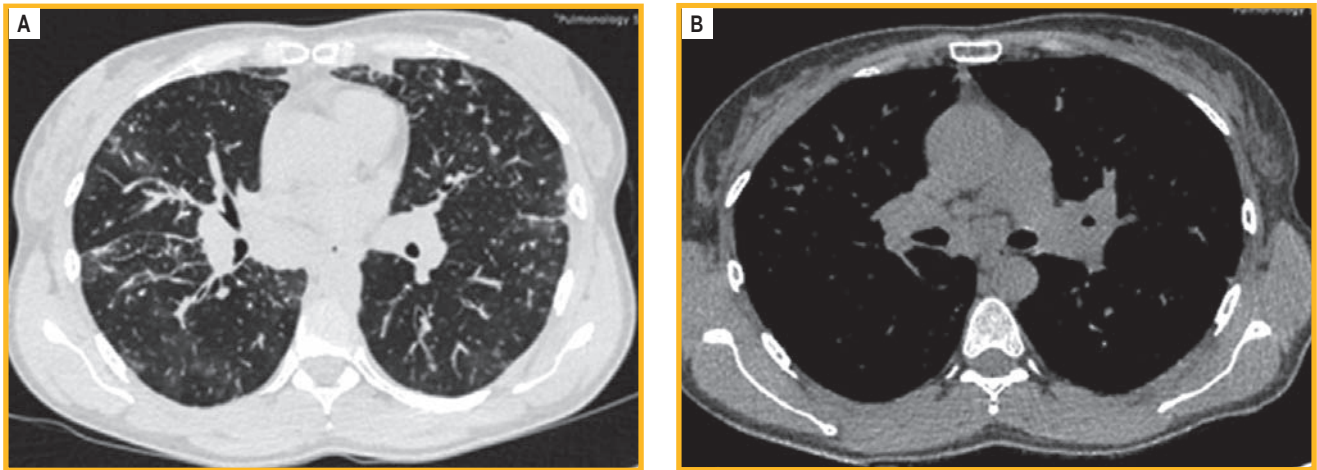


Рис. 4. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки А., аксиальная проекция, легочное и мягкотканое «окна»

Figure 4. Results of multispiral computed tomography of the chest organs of patient A., axial projection, pulmonary and soft tissue windows

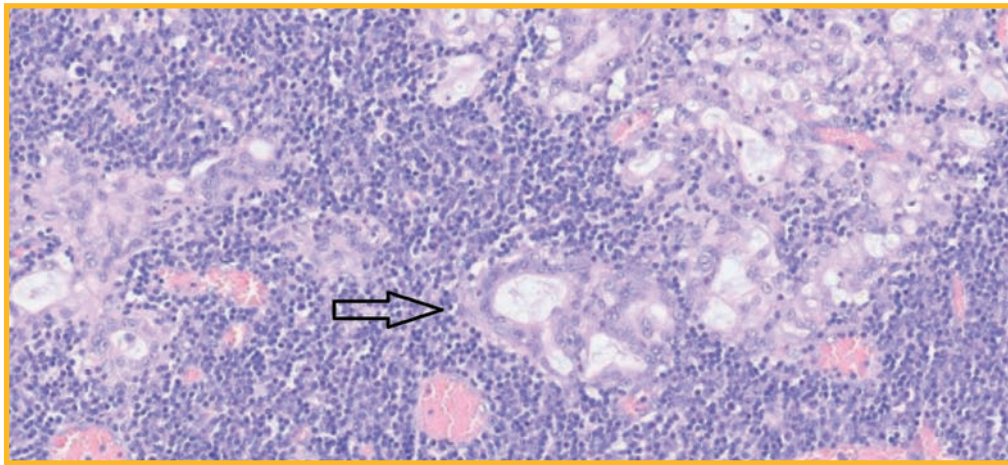


Рис. 5. Метастаз аденокарциномы в лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 10$

Figure 5. Metastasis of adenocarcinoma to a lymph node. Hematoxylin and eosin staining; $\times 10$

измененной ткани по-прежнему являются важнейшим путем верификации этиологии ЛС [12, 13].

Диагностическая эффективность различных методов биопсии остается недостаточной и часто зависит от технической оснащенности клиники и опыта конкретного специалиста. Частота успешной диагностики с применением тонкоигльной аспирационной биопсии у пациентов с доброкачественным увеличением ЛУ средостения варьируется от 21,4 до 76 % [11], в то время как при УЗ-ТИБ — от 74,5 до 96 % [14, 15]. Несмотря на то, что по данным УЗ-ТИБ демонстрируется высокая диагностическая частота трансбронхиальной игловой аспирационной биопсии, пункционные образцы обычно представляют собой смесь клеточных масс и сгустков крови. Несмотря на это, в соответствии с клиническими рекомендациями УЗ-ТИБ считается стандартом диагностики причин ЛС [16].

Представленная методика может быть использована при отрицательных результатах УЗ-ТИБ или в центрах, где оборудование для этой манипуляции отсутствует. Таким образом, продемонстрирована высокая безопасность, простота и воспроизводимость данной методики, при которой не требуется дополнительного оборудования.

Заключение

ТБЩБ — безопасный и эффективный метод морфологической верификации ЛС высокой диагностической ценности. Эффективность ТБЩБ составила 90 %. В 84 % случаев диагностирован саркоидоз, в 4 % — онкологическая природа ЛС, в 7 (8 %) биоптатах полученный гистологический материал оказался неинформативным (у 2 пациентов выполнена успешная повторная манипуляция). Кровоточивость из места инцизии слизистой бронха наблюдалась у 8 (9 %) больных, у 1 из которых потребовался дополнительный гемостаз путем прижатия места разреза стенки бронха. У 1 пациента отмечен клинически незначимый пневмомедиастинум.

Литература

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.: Радикс; 1994.
3. Al-Halfawy A., Hussein S., Ashur W. et al. Transbronchial lymph node forceps biopsy as a novel tool in diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: a pilot study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 69. DOI: 10.1186/s13019-024-02560-x.
4. Демко И.В., Собко Е.А., Гордеева Н.В. и др. Медиастинальная лимфаденопатия: трудности дифференциальной диагностики.

- Профилактическая медицина.* 2023; 26 (1): 89–94. DOI: 10.17116/profmed20232601189.
- Александров О.А., Степанов С.О., Пикин О.В. и др. Трансторакальная тонкоигольная биопсия опухолей средостения под контролем ультразвуковой навигации. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена.* 2019; 8 (2): 88–93. DOI: 10.17116/onkolog2019802188.
 - Данилевская О.В., Черникова Е.Н., Есаков Ю.С. и др. Трансбронхиальная криобиопсия лимфоузлов и новообразований средостения: пилотное исследование. *Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова.* 2023; (11): 16–24. DOI: 10.17116/hirurgia202311116.
 - Вотруба И., Шимович Ю., ред. Интервенционная бронхология от диагностики к лечению. М.: Литтерра; 2019.
 - Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Черняев А.Л. и др. Криотехнологии в эндоскопической диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей. Что нужно, чтобы начать? *Эндоскопическая хирургия.* 2021; 27 (6): 23–29. DOI: 10.17116/endoskop20212706123.
 - Pauli G., Pelletier A., Bohner C. et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1984; 85 (4): 482–484. DOI: 10.1378/chest.85.4.482.
 - Самородов Н.А., Кибишев В.М., Сабанчиева Ж.Х. и др. Опыт применения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при заболеваниях, проявляющихся синдромом медиастинальной лимфаденопатии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019; 26 (2): 21–24. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16373.
 - Самородов Н.А., Мизиев И.А., Сабанчиева Ж.Х. и др. Сравнительный анализ результатов трансбронхиальной игольной аспирационной биопсии лимфоузлов средостения при гибкой и ригидной трахеобронхоскопии при верификации медиастинальных лимфаденопатий. *Туберкулез и болезни легких.* 2023; 101 (3): 15–20. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-15-20.
 - Федунь А.М., Дюкова О.В., Богущ-Вишневская Е.Н. и др. Медиастиноскопия: в стадировании рака легкого и дифференциальной диагностике лимфаденопатий. *Поволжский онкологический вестник.* 2018; 3 (35): 7–10. Доступно на: <https://oncovestnik.ru/archive/2018/2018-3/mediastinoskopiya-v-stadirovanii-rakalegkogo-i-differentsialnoj-diagnostike-limfadenopatij/>
 - Мотус И.Я., Баженов А.В., Раевская Н.В. и др. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий. Состояние вопроса. *Русский медицинский журнал.* 2017; (3): 214–217. Доступно на: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/28b/214-217.pdf>
 - Tyan C., Machuca T., Czarnecka K. et al. Performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Respiration.* 2017; 94 (5): 457–464. DOI: 10.1159/000479745.
 - Gupta D., Dadhwal D.S., Agarwal R. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2014; 146 (3): 547–556. DOI: 10.1378/chest.13-2339.
 - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Саркоидоз: клинические рекомендации. 2022. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf
 - Al-Halfawy A., Hussein S., Ashur W. et al. Transbronchial lymph node forceps biopsy as a novel tool in diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: a pilot study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 69. DOI: 10.1186/s13019-024-02560-x.
 - Demko I.V., Sobko E.A., Gordeeva N.V. et al. [Mediastinal lymphadenopathy: differential diagnosis challenges]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2023; 26 (1): 89–94. DOI: 10.17116/profmed20232601189 (in Russian).
 - Aleksandrov O.A., Stepanov S.O., Pikin O.V. et al. [Ultrasound-guided transthoracic core-needle biopsy of mediastinal tumors]. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena.* 2019; 8 (2): 88–93. DOI: 10.17116/onkolog2019802188 (in Russian).
 - Danilevskaya O.V., Chernikova E.N., Esakov Yu.S. et al. [Transbronchial cryobiopsy for mediastinal lesions: a pilot study]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I.Pirogova.* 2023; (11): 16–24. DOI: 10.17116/hirurgia202311116 (in Russian).
 - Votruba I., Shimovich Yu., eds. [Interventional bronchology from diagnostics to treatment]. Moscow: Litterra; 2019 (in Russian).
 - Danilevskaya O.V., Aver'yanov A.V., Chernyaev A.L. et al. [Cryotechnology in endoscopic diagnostics and treatment of respiratory diseases. What do you need to get started?]. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2021; 27 (6): 23–29. DOI: 10.17116/endoskop20212706123 (in Russian).
 - Pauli G., Pelletier A., Bohner C. et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1984; 85 (4): 482–484. DOI: 10.1378/chest.85.4.482.
 - Samorodov N.A., Kibishev V.M., Sabanchieva Zh.Kh. et al. [Experience of using transbronchial fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes in diseases manifested by mediastinal lymphadenopathy syndrome]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2019; 26 (2): 21–24. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16373 (in Russian).
 - Samorodov N.A., Miziev I.A., Sabanchieva Zh.Kh. et al. [Comparative analysis of results of transbronchial needle aspiration biopsy of mediastinal lymph nodes with flexible and rigid tracheobronchoscopy for verification of mediastinal lymphadenopathies]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2023; 101 (3): 15–20. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-15-20 (in Russian).
 - Fedun' A. M., Dyukova O. V., Bogush-vishnevskaya E. N. et al. [Mediastinoscopy: in staging lung cancer and differential diagnosis of lymphadenopathies]. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik.* 2018; 3 (35): 7–10. Available at: <https://oncovestnik.ru/archive/2018/2018-3/mediastinoskopiya-v-stadirovanii-rakalegkogo-i-differentsialnoj-diagnostike-limfadenopatij/>
 - Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Raevskaya N.V. et al. [Surgical diagnostics of diffuse lung diseases and hilar lymphadenopathy. State of the question]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; (3): 214–217. Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/28b/214-217.pdf> (in Russian).
 - Tyan C., Machuca T., Czarnecka K. et al. Performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Respiration.* 2017; 94 (5): 457–464. DOI: 10.1159/000479745.
 - Gupta D., Dadhwal D.S., Agarwal R. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2014; 146 (3): 547–556. DOI: 10.1378/chest.13-2339.
 - Ministry of Health of the Russian Federation. [Sarcoidosis: clinical guidelines]. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf (in Russian).

Поступила: 18.06.25
Принята к печати: 11.09.25

References

- Vizel' A.A., ed. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
- Davydov M.I., Polotskiy B.E. [Lung cancer]. Moscow: Radiks; 1994 (in Russian).

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>)

Казаков Никита Владимирович — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением-врач-эндоскопист Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (964)

Received: June 18, 2025

Accepted for publication: September 11, 2025

328-68-54; e-mail: nikita26rus@mail.ru (SPIN-код: 2157-8790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1994-977X>)

Nikita V. Kazakov, Candidate of Medicine, Endoscopist, Head of the Endoscopic Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (964) 328-68-54; e-mail: nikita26rus@mail.ru (SPIN-code: 2157-8790; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1994-977X>)

Мусаев Абдумуталиб Нурмагомедович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (992) 666-50-50; e-mail: musaev.98a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4420-2750>)

Abdumutalib N. Musaev, Endoscopist, Endoscopy Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (992) 666-50-50; e-mail: musaev.98a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4420-2750>)

Шилова Александра Константиновна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; старший преподаватель кафедры пульмонологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (916) 562-62-87; e-mail: shilova_pulmo@mail.ru (SPIN-код: 1714-0395; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9934-3849>)

Alexandra K. Shilova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology No.2, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Senior Lecturer, Department of Pulmonology, The Federal State Budgetary Institution "State Research Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I.Burnazyan" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 562-62-87; e-mail: shilova_pulmo@mail.ru (SPIN-code: 1714-0395; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9934-3849>)

Карнозова Татьяна Николаевна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 651-95-72; e-mail: dr-anokhina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3259-3555>)

Karnozova T. Nikolaevna, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pulmonology No.1 Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency

of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-72; e-mail: dr-anokhina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3259-3555>)

Омарова Жанна Рубеновна — к. м. н., заведующая патолого-анатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста Института биологии и патологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (906) 776-08-00; e-mail: ganu82@mail.ru (SPIN-код: 2579-5929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

Zhanna R. Omarova, Candidate of Medicine, Head of the Pathological and Anatomical Department, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of Childhood, Institute of Human Biology and Pathology, 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.: (906) 776-08-00; e-mail: ganu82@mail.ru (SPIN-code: 2579-5929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

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>)

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

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

Участие авторов

Казakov Н.В., Мусаев А.Н., Горбунков С.Д. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка

Казakov Н.В., Мусаев А.Н., Омарова Ж.Р., Шилова А.К., Никитин П.А., Карнозова Т.Н. — сбор и обработка материала

Казakov Н.В., Мусаев А.Н. — написание текста

Горбунков С.Д., Мишарин В.М. — 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

Kazakov N.V., Musaev A.N., Gorbunkov S.D. — concept and design of the study, statistical processing

Kazakov N.V., Musaev A.N., Omarova Zh.R., Shilova A.K., Nikitin P.A., Karnozova T.N. — collection and processing of the material

Kazakov N.V., Musaev A.N. — writing the text

Gorbunkov S.D., Misharin V.M. — text editing

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

Тезепелумаб в реальной клинической практике: собственный опыт применения

М.В.Шипунов¹ ✉, Н.П.Добровольская¹, Л.М.Куделя², Т.В.Манжилеева³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — это астма, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение. Актуальность поиска новых подходов к терапии ТБА сохраняется в связи с наивысшей частотой случаев отсутствия контроля и развития обострений у пациентов с ТБА. Так, для пациентов с Т2-ТБА (аллергической или поздней эозинофильной) доступна таргетная терапия с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на подавление избыточных иммунных сигнальных путей, связанных с Т2-цитокинами (интерлейкинами (IL)-5, -5R, -4 / IL-13) или иммуноглобулином (Ig) E. При правильном выборе фенотипа пациента и биологического препарата эта терапия оказывается эффективной. Однако при назначении антицитокиновых ГИБП ожидаемый эффект наблюдается не у всех пациентов, что может быть связано с несколькими сигнальными путями, обусловленными разными цитокинами, которые могут быть задействованы в патогенезе ТБА, при этом одного биологического препарата, направленного на конкретный цитокин, недостаточно. Известно также, что фенотипы и эндотипы БА у одного и того же пациента могут меняться с течением времени, что может осложнить определение фенотипа для подбора конкретного ГИБП в рутинной врачебной практике. У ряда пациентов с ТБА могут одновременно присутствовать черты Т2- и не-Т2-воспаления. Таким образом, существует потребность в биологическом препарате, способном контролировать несколько сигнальных цитокиновых путей и независимом или менее зависимом от фенотипов и уровня биомаркеров ТБА. **Целью** работы явилось наблюдение за проявлениями ТБА у пациентов, получающих тезепелумаб, — первый в своем классе биологический препарат, ингибирующий тимический стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) — один из ключевых аларминов, играющих центральную роль в патогенезе ТБА. **Заключение.** Представлен собственный опыт применения препарата тезепелумаб у взрослых пациентов. Отмечена его эффективность при осуществлении контроля над ТБА различных фенотипов, что может быть связано с подавлением каскада иммунных реакций на ранних этапах воспаления через сигнальные цитокиновые пути.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, тимусный стромальный лимфопоэтин, тезепелумаб, реальная практика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 64 от 26.08.24). Процедура утверждения протокола проводилась с учетом принципов Хельсинкской декларации. Пациентами подписана форма добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Благодарности. Статья публикуется при поддержке компании «АстраЗенека».

© Шипунов М.В. и соавт., 2025

Для цитирования: Шипунов М.В., Добровольская Н.П., Куделя Л.М., Манжилеева Т.В. Тезепелумаб в реальной клинической практике: собственный опыт применения. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 746–751. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-746-751

Tezepelumab in real-world clinical practice: our own experience

Maxim V. Shipunov¹ ✉, Natalia P. Dobrovolskaya¹, Lyubov M. Kudelya², Tatyana V. Manzhiileeva³

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630060, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: Krasnyy Prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Severe asthma (SA) is asthma that requires stage V therapy according to the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria to achieve control. Attempts to reduce the amount of controller therapy invariably lead to loss of control of asthma symptoms, or asthma remains uncontrolled despite this treatment. Patients with SA have the highest rate of loss of control and exacerbations, making the search for new approaches to SA therapy relevant. Targeted therapy with genetically engineered biological products (biologics) is available for patients with T2-SA (allergic or late eosinophilic). This therapy is aimed at suppressing excessive immune signaling pathways associated with T2 cytokines (IL-5 and IL-5R, IL-4/IL-13) or IgE. This therapy is effective with the correct identification of the patient's phenotype and selection of biologic agent. However, anti-cytokine biological agents do not produce the expected effect in all patients, which may be due to multiple signaling pathways mediated by different cytokines that may be involved in the pathogenesis of SA. So, a single biologic agent targeting a specific cytokine is insufficient. The phenotypes and endotypes of asthma are known to change over time in some patients, which can make it difficult to determine the phenotype for selecting a specific biologic agent in routine clinical practice. Some patients with SA may simultaneously exhibit features of T2- and non-T2-type inflammation. Therefore, there is a need for a biologic agent capable of targeting multiple cytokine signaling pathways and independent of, or less dependent on, the phenotypes and SA biomarker levels. **The aim** of this study was to observe the manifestations of severe asthma in patients receiving tezepelumab, a first-in-class biologic agent that inhibits thymic stromal lymphopoietin (TSLP), a key alarmin that plays a central role in the pathogenesis of SA. **Conclusion.** We present our experience with tezepelumab in adult patients. Its effectiveness in controlling various phenotypes of SA is demonstrated, which may be related to the suppression of the immune cascade at the early stages of inflammation via cytokine signaling pathways.

Key words: severe asthma, thymic stromal lymphopoietin, tezepelumab, real-world practice.

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

Funding. The authors declare no external funding for the study.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Protocol No.64 dated August 26, 2024). The protocol approval procedure was conducted according to the principles of the Helsinki Convention. Patients signed a voluntary informed consent form for the publication of medical information.

© Shipunov M.V.et al., 2025

For citation: Shipunov M.V., Dobrovolskaya N.P., Kudelya L.M., Manzhireva T.V. Tezepelumab in real-world clinical practice: our own experience. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 746–751 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-746-751

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей, возникает у лиц разного возраста и пола, характеризуется респираторными симптомами, которые появляются вследствие вариабельного ограничения воздушного потока и гиперреактивности бронхов. Для БА характерна фенотипическая гетерогенность, наиболее часто выделяются следующие фенотипы:

- аллергическая БА;
- неаллергическая эозинофильная БА;
- БА с поздним дебютом;
- БА с фиксированной обструкцией бронхов;
- БА, связанная с ожирением.

В соответствии с современной концепцией, основные иммуновоспалительные механизмы БА включают следующие эндотипы:

- с высоким Т2-воспалением (Т2-БА);
- с низким Т2-воспалением (не-Т2-БА);
- смешанные [1].

Тяжелая БА (ТБА) — это БА, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами аденорецепторов). ТБА встречается у 5–10 % больных. У пациентов с ТБА отмечается самая высокая частота отсутствия контроля и развития обострений [2]. Для пациентов с Т2-ТБА (аллергической или поздней эозинофильной) доступна таргетная терапия с помо-

щью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на подавление избыточных иммунных сигнальных путей, связанных с Т2-цитокинами (интерлейкинами (IL)-5, -5R, -4 / IL-13) или иммуноглобулином (Ig) E. При правильном выборе фенотипа пациента и биологического препарата эта терапия оказывается высокоэффективной в отношении контроля над ТБА, снижения частоты или полного отсутствия обострений, снижения дозы или отмене системных ГКС (сГКС). Однако такой эффект при назначении антицитокиновых ГИБП отмечается не у всех пациентов, что может быть связано с несколькими сигнальными путями, обусловленными разными цитокинами, которые могут быть задействованы в патогенезе ТБА, при этом одного биологического препарата, направленного на конкретный цитокин, недостаточно. Известно, что фенотипы и эндотипы БА у одного и того же пациента могут меняться с течением времени, что может осложнить определение фенотипа для подбора конкретного ГИБП в рутинной врачебной практике. Наконец, у ряда пациентов с ТБА могут одновременно присутствовать черты Т2- и не-Т2-воспаления. Таким образом, существует потребность в биологическом препарате, способном контролировать несколько сигнальных цитокиновых путей и независимом или менее зависимом от фенотипов и уровня биомаркеров ТБА [3].

Тезепелумаб — это биологический препарат, ингибирующий тимический стромальный лимфопоэтин (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) — один из ключевых аларминов, играющих центральную роль в патогенезе ТБА. TSLP — это эпителиальный цитокин, который активирует дендритные клетки, способствуя поляризации Th2-иммунного ответа и поддерживая хроническое воспаление дыхательных путей.

Тезепелумаб, являясь моноклональным антителом (IgG2 λ), блокирует TSLP, что приводит к подавлению каскада воспалительных реакций, включая выработку IL-4, IL-5, IL-13 и IgE [4]. Препарат тезепелумаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*Food and Drug Administration* – FDA) в 2021 г., а затем – Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* – EMA) в Российской Федерации для лечения неконтролируемой ТБА у пациентов от 12 лет и старше. С 12.05.25 в Российской Федерации зарегистрировано еще одно показание в качестве дополнительной поддерживающей терапии – у взрослых пациентов с хроническим назальным полипозным риносинуситом (ХПРС) [5].

В данной статье рассматривается реальный опыт применения тезепелумаба, его эффективность, безопасность и место в современной терапии БА.

В отличие от других ГИБП (омализумаб, меполизумаб, дупилумаб), тезепелумаб действует на вершине воспалительного каскада, что позволяет ему быть эффективным у более широкого круга пациентов, включая лиц как с Т2-высокой, так и Т2-низкой БА [6].

Целью данной работы явилось получение данных о клинко-лабораторной эффективности лечения, включающего тезепелумаб дополнительно к базисной терапии пациентов с ТБА, по результатам клинических наблюдений.

По результатам исследования NAVIGATOR [6] продемонстрировано, что у пациентов с неконтролируемой ТБА при назначении препарата тезепелумаб на 56 % снижалась частота обострений по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), независимо от уровня эозинофилов или IgE. Среди пациентов с высоким уровнем эозинофилов (> 300 кл. / мкл), частота обострений снизилась на 70 % за 52 нед. [6]. В подгруппе пациентов с низким уровнем эозинофилов (< 150 кл. / мкл) снижение обострений составило 41 % ($p < 0,001$), что подтверждает его эффективность при Т2-низком ответе при БА. При терапии препаратом тезепелумаб также отмечено улучшение функции легких и контроля над симптомами БА, а также снижение уровня биомаркеров воспаления Т2 (эозинофилия крови, IgE, фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO), IL-5 и IL-13) по сравнению с плацебо [4]. Тезепелумаб остается одним из немногих биопрепаратов, эффективных при неэозинофильной БА [7]. Частота нежелательных явлений, отмеченных в результате клинических исследований по применению тезепелумаба II и III фазы, сопоставима с плацебо. Наиболее частыми реакциями являлись инфекции верхних дыхательных путей и местные реакции на введение препарата [4].

В реальной практике терапия тезепелумабом сопровождалась снижением ежегодной частоты обострений (с 5,0 до 0,0; $p = 0,001$) и дозы пероральных ГКС (с 14,6 до 0,0 мг в сутки; $p < 0,001$). Отмечено также улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также заметное уменьшение среднего количества эозинофилов в крови (со 130 до 60 кл. / мкл; $p = 0,032$) [8].

В данной публикации представлен собственный первый опыт применения препарата тезепелумаб у взрослых пациентов с неконтролируемой ТБА различных фенотипов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 53 лет, мужчина. Поступил 29.10.24 в терапевтическое отделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России) с жалобами на постоянное чувство заложенности в грудной клетке, ограничивающее повседневную активность, эпизоды затрудненного свистящего дыхания при малейшей физической нагрузке (ФН) и на резкие запахи, сухой приступообразный кашель. Каждую ночь просыпается из-за приступов удушья, одышка при подъеме на 2-й этаж; короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) – сальбутамол – вынужден применять до 10 раз в сутки.

Страдает хроническим бронхитом в течение 10 лет с обострениями до 4–5 раз в год. С января 2020 г. появились эпизоды свистящего дыхания, приступы удушья еженедельно без видимой причины. Диагностирована БА, назначена терапия – сальбутамол и беклометазон 250 мкг по 1 дозе 2 раза в день. С 2022 г. отмечает ухудшение состояния, учащение приступов удушья до 2 раз в день, в качестве базисной терапии назначена комбинация флутиказона пропионат / салметерол 500 / 50 мкг 2 раза в день – с хорошим эффектом. В декабре 2023 г. участились приступы затрудненного дыхания до 3–4 раз в сутки, лечился амбулаторно – будесонид суспензия и фенотерол / ипратропия бромид раствор через небулайзер.

08.01.24–24.01.24 госпитализирован в стационар по поводу обострения БА, проведена терапия сГКС – преднизолон 30 мг в сутки, дексаметазон 16 мг внутривенно 3 дня. Выписан с диагнозом БА неаллергическая тяжелой степени, рекомендована терапия комбинацией будесонид / формотерол 400 мкг / 12 мкг 2 раза в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки. Состояние значительно не улучшилось, сохранялись приступы удушья, увеличилась потребность в КДБА.

31.01.24–09.02.24 – повторная госпитализация, назначена терапия сГКС. При выписке рекомендовано продолжить прием преднизолона 20 мг в сутки.

28.02.24–15.03.24 – третья госпитализация за год, связанная с обострением БА, вновь назначены сГКС, после выписки рекомендована терапия – будесонид / формотерол 160 мкг / 4,5 мкг 2 дозы 2 раза в сутки, тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в сутки, 25 мг преднизолона с постепенным снижением дозы.

С апреля 2024 г. пациент получает терапию фиксированной тройной комбинацией беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день и сГКС 20 мг преднизолона. С сентября 2024 г. участились приступы удушья при ФН до 2–3 раза в день, купирует сальбутамолом.

Семейный анамнез отягощен, у матери БА. Курил в течение 20 лет, не курит последние 3 года.

При осмотре – состояние относительно удовлетворительное. Цианоза нет. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно – звук с коробочным оттенком. При аускультации легких дыхание жесткое, рассеянные сухие разно-

нальные хрипы по всем полям. Периферическая сатурация кислородом (SpO_2) — 95 % при дыхании атмосферным воздухом, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 100 в минуту, артериальное давление (АД) — 140 / 90 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Оценка по вопроснику по качеству жизни с БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ-5) — 3,4 балла, по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ) — 16 баллов.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) от 30.10.24: картина эмфиземы, зоны уплотнения справа — $S_{2,5}$, слева — $S_{3,5,8}$. Учитывая вытянутую форму — вероятно, фиброз;
- результаты спирографии от 29.10.24: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 1,88 л (49 %_{долж.}), ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 1,84 л (53 %_{долж.}), проба отрицательная — прирост 40 мл (4 %), индекс Тиффно — 79 %, по данным постбронходилатационного теста — 74 %;
- общий анализ крови от 01.11.24: лейкоциты — $9,0 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 3 % (270 кл. / мкл);
- IgE_{общ.} — 11 МЕ / мл.

Диагноз: БА неаллергическая тяжелой степени, неконтролируемая. Хронический бронхит вне обострения.

Учитывая отсутствие контроля над БА и объем терапии, соответствующей V ступени по критериям GINA (оценка по ACQ-5 — 3,4 балла, по вопроснику по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ) — 16 баллов), показатели биомаркеров (количество эозинофилов — 270 кл. / мкл), низкое качество жизни пациента, частоту обострений (4 раза в год), в т. ч. 3 госпитализации, было принято решение о назначении ГИБП препаратом тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

На повторном визите спустя 4 нед. после 1-й инъекции пациент субъективно отмечает улучшение состояния — уменьшение количества приступов удушья в ночное время, однако в дневные часы сохраняется малопродуктивный кашель и приступы удушья до 2–3 в неделю, ограничивающие повседневную активность. При осмотре: состояние удовлетворительное. При аускультации легких: единичные сухие хрипы, преимущественно при форсированном выдохе. Оценка по АСТ — 19 баллов, ACQ-5 — 3,2 балла, что подтверждает небольшую позитивную динамику контроля над симптомами БА.

По данным общего анализа крови уровень эозинофилов повысился до 836 кл. / мкл. Спирография: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 2,29 л (66 %). Переносимость препарата хорошая. Учитывая положительную клинико-функциональную динамику, рекомендовано продолжить терапию тезепелумабом. После 2-й инъекции тезепелумаба 210 мг подкожно приступы удушья в ночное время полностью купированы, дневные приступы стали редкими — 1 раз в 2–3 нед. и менее выраженными. Оценка по ACQ-5 — 3,2 балла, АСТ — 19 баллов. ГИБТ продолжена.

После 3-й инъекции препарата ночные приступы не беспокоят, пациент высыпается; скорпомощными препаратами не пользуется. Оценка по ACQ-5 — 3 балла, АСТ — 21 балл. Уровень эозинофилии снизился до 221 кл. / мкл. По данным спирографии уровень ФЖЕЛ — 2,15 л (67 %_{долж.}), ОФВ₁ — 2,63 л (76 %). Рекомендовано продолжить терапию препаратом тезепелумаб 210 мг 1 раз в 4 нед. с постепенным снижением дозы преднизолона при том же объеме базисной терапии.

В течение полугода отмечены следующие результаты терапии:

- отказ от использования сГКС;
- увеличение уровня ОФВ₁ с 49 до 76 %_{долж.};
- отсутствие ночных и значимое снижение дневных приступов удушья;
- отсутствие обострений, при которых требуется прием сГКС;
- повышение толерантности к ФН.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 62 лет, мужчина, поступил в терапевтическое отделение ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России 30.10.24 с жалобами на дистанционные хрипы, эпизоды свистящего, затрудненного дыхания при ФН, при контакте с холодным воздухом, резкими запахами, домашней пылью; постоянное чувство заложенности в грудной клетке, ограничивающие повседневную активность; ночные приступы удушья 1–2 раза в неделю; кашель сухой приступообразный, одышка при ходьбе и незначительной ФН, при подъеме на 3-й этаж; заложенность носа, чихание.

С 2014 г. наблюдается с диагнозом БА. Со слов пациента, проводилась базисная терапия различными ингаляционными препаратами (название препаратов не помнит). С 2017 г. получает будесонид / формотерол 160 мкг / 4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день с хорошим эффектом. Ухудшение (учащение приступов удушья, нарастание выраженности одышки) отмечает с сентября 2020 г. Проведена замена базисной терапии на вилантерол / флутиказона фураат 22 мкг / 184 мкг 1 раз в сутки. В связи с неэффективностью базисной терапии был госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова», установлен диагноз БА неаллергическая, эозинофильная, тяжелой степени, неконтролируемая. Дыхательная недостаточность (ДН) 1-й степени. Рекомендована терапия комбинацией вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фураат 22 / 55 / 92 мкг 1 раз в день.

До 2024 г. состояние пациента было стабильным, приступы удушья редкие, хорошо купировались сальбутамолом 1–2 раза в неделю. Ухудшение состояния с 2024 г. — 4 госпитализации по поводу обострения БА с применением сГКС. В настоящее время получает беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, сальбутамол для купирования приступов удушья.

С 2000 г. беспокоит заложенность носа на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, за медицинской помощью не обращался. В 2016 г. проведена МСКТ околоносовых пазух, установлен диагноз ХПРС, выполнена полипэктомия. Рекомендовано постоянное применение топических ГКС интраназально. В настоящее время принимает мометазон / олопатадин 25 / 600 мкг по 1 дозе 2 раза в день в каждый носовой ход.

Семейный анамнез отягощен, у отца БА.

При осмотре — состояние относительно удовлетворительное. Носовое дыхание затруднено. При аускультации легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие разнотоновые хрипы по всем полям. SpO_2 — 97 % при дыхании атмосферным воздухом. ЧДД — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС ≤ 100 в минуту. АД — 130 / 80 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Оценка по ACQ-5 — 3,4 балла, АСТ — 17 баллов, с помощью опросника о качестве жизни пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух (*Sino-Nasal Outcome Test* — SNOT-22) — 54 балла.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- общий анализ крови: лейкоциты — $6,81 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 580 кл. / мкл;
- данные спирографии от 31.10.24: ФЖЕЛ — 3,44 л (76 %_{долж.}), ФЖЕЛ после приема бронхолитического препарата — 3,54 л (79 %_{долж.}), ОФВ₁ — 51 %_{долж.}; ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 2,7 л (74 %), проба с бронхолитическим препаратом положительная (прирост — 840 мл (23%)); максимальная объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ (МОС_{25–75}) — 2,25 л / с (54 %_{долж.}), МОС_{25–75} по данным постбронходилатационного теста — 2,9 л / с (70 %_{долж.}).

Диагноз: БА неаллергическая, эозинофильная, аспириновая тяжелой степени, неконтролируемая. ХПРС.

На основе данных анамнеза, отсутствия контроля над симптомами БА (оценка по АСQ-5 — 3,4 балла, АСТ — 17 баллов), частоты обострений, сопутствующего ХПРС и показателей биомаркеров (количество эозинофилов крови — 580 кл. / мкл) было принято решение о назначении ГИБП тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

Спустя 4 нед. после 1-й инъекции препарата ночные приступы удушья не беспокоят. При осмотре — состояние удовлетворительное. Носовое дыхание несколько затруднено. При аускультации легких — единичные сухие хрипы, преимущественно при форсированном выдохе. ЧДД — 16 в минуту; SpO₂ — 98 % при дыхании атмосферным воздухом. Оценка по АСТ — 20 баллов, АСQ-5 — 3,0 балла. Количество эозинофилов крови снизилось до 328 кл. / мкл. Рекомендовано продолжить терапию препаратом тезепелумаб.

После 3 инъекций тезепелумабом установлен контроль над симптомами БА, оценка по АСQ-5 повысилась с 3,4 до 1,8 балла, АСТ — с 17 до 24 баллов. Ночных приступов удушья и обострений нет (ранее — 4 госпитализации в год по поводу обострений БА); динамика ОФВ₁ увеличилась с 51 до 75 %_{долж.}; носовое дыхание свободное, достигнута клинически значимая разница по данным опросника SNOT-22 — с 54 до 36 баллов. Переносимость препарата хорошая.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент 61 года, мужчина. 30.04.25 поступил в терапевтическое отделение ФГБНУ «ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины» Минобрнауки России с жалобами на эпизоды затрудненного свистящего дыхания в утренние часы и дневное время при незначительной ФН, ограничивающие повседневную активность и купируемые ингаляциями комбинации фенотерол / ипратропия бромид по 2 дозы до 4 раз в сутки, одышку при незначительной ФН, ночные приступы удушья каждую ночь.

БА с 2-летнего возраста, со слов пациента выявлена аллергия на цитрусовые и домашнюю пыль. В детстве занимался спортом (борьба, лыжи), тогда приступы при ФН не отмечались.

Осенью 2018 г. впервые назначена базисная терапия беклометазоном (аэрозоль для ингаляций дозированный) 500 мкг в сутки и сальбутамол для купирования приступов удушья. Ухудшение отмечает с мая 2019 г.: участились приступы удушья, нарастала выраженность одышки, рекомендован постоянный прием комбинации будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки и дополнительная ингаляция при приступе удушья. В 2021 г. после пневмонии отмечено усиление одышки при умеренной ФН на фоне постоянной базисной терапии, терапия обострений БА с использованием сГКС.

В 2023 г. установлен диагноз БА неаллергическая тяжелой степени, частично контролируемая, ДН 1-й степени.

Назначена базисная терапия комбинацией беклометазон / формотерол 100 / 6 мкг по 2 дозы 2 раза в день и тиотропия бромид (Респимат) 2,5 мкг по 2 дозы 1 раз в день. Летом 2023 г. — 3 вызова бригады скорой медицинской помощи для купирования приступов удушья и одышки с введением сГКС и аминофиллина внутривенно. Замена базисной терапии на комбинацию беклометазон / гликопиррония бромид / формотерол 100 / 10 / 6 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день, фенотерол / ипратропия бромид — при приступе удушья.

В 2024–2025 гг. обострения БА наблюдались ежемесячно, вызовы бригады скорой медицинской помощи по поводу обострений БА — 1–2 раза в месяц. К базисной терапии добавлен преднизолон 20 мг в сутки.

Семейный анамнез по БА не отягощен.

При осмотре — состояние относительно удовлетворительное. Питание повышено, гиперемия лица. Цианоза нет. Перкуторно — звук с коробочным оттенком. При аускультации легких дыхание жесткое, рассеянные сухие разнотональные хрипы по всем полям. SpO₂ — 97 % при дыхании атмосферным воздухом. ЧДД — 18 в минуту. Оценка по АСQ-5 — 2,4 балла, АСТ — 18 баллов. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС — 78 в минуту, АД — 130 / 90 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

- общий анализ крови: лейкоциты — $11,39 \times 10^9$ / л, эозинофилы — 100 кл. / мкл;
- результаты спирографии от 30.04.25: ФЖЕЛ — 2,31 л (61 %_{долж.}), ЖЕЛ — 2,26 л (58 %_{долж.}), ОФВ₁ — 1,95 л (63 %_{долж.}), ОФВ₁ по данным постбронходилатационного теста — 2,24 л (72 %_{долж.}), проба с бронхолитическим препаратом отрицательная, прирост — 290 мл (9 %);
- IgE_{общ.} — 13 МЕ / мл.

Диагноз: БА неаллергическая, гормонозависимая тяжелой степени, неконтролируемая.

На основании анамнеза, частоты обострений, отсутствия контроля на фоне тройной фиксированной базисной терапии в сочетании с сГКС (преднизолон 20 мг), оценки по АСQ-5 — 2,4 балла, АСТ — 18 баллов, низкого качества жизни, отсутствии биомаркеров Т2-воспаления (уровень эозинофилов в периферической крови — 100 кл. / мкл и нормальный уровень IgE_{общ.}), принято решение о назначении ГИБП тезепелумаб в дозе 210 мг 1 раз в 4 нед. подкожно.

Через 4 нед. после 1-й инъекции: отсутствие ночных пробуждений из-за приступов удушья, приступов удушья при ФН, оценка по АСQ-5 — 0,4 балла, АСТ — 25 баллов. Переносимость препарата хорошая. После 3 инъекций установлен контроль над симптомами БА в дневное время и ночные часы, КДБА не использует, оценка по АСQ-5 повысилась с 2,4 до 0,4 балла, АСТ — с 18 до 25 баллов; отсутствие обострений (ранее — ≥ 1 эпизода в месяц). Рекомендовано продолжить терапию тезепелумабом 210 мг 1 раз в 4 нед. и снизить дозы сГКС.

Заключение

Тезепелумаб представляет собой новую возможность в лечении пациентов с неконтролируемой ТБА, независимо от ее фенотипа и уровня биомаркеров. Способность препарата подавлять каскад иммунного ответа, воздействуя на воспаление на ранних этапах и несколько сигнальных цитокиновых путей, делает его потенциально универсальным вариантом терапии для пациентов с ТБА различных фенотипов, в т. ч. при сочетании с ХПРС и низким Т2-фенотипом.

Литература / References

- Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mfv64zharq871520387 [Дата обращения: 18.01.25]. / Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3?ysclid=mfv64zharq871520387 [Accessed: January 18, 2025] (in Russian).
- Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm. Ther.* 2020; 6 (1): 47–66. DOI: 10.1007/s41030-019-00109-1.
- Corren J., Parnes J.R., Wang L. et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064.
- Общая характеристика лекарственного препарата Тезспире. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002978)-РГ(RU) от 12.05.25. Доступно на: https://astrazeneca.ru/api/media/Тезспире_ОХЛП_12.05.2025.pdf [General characteristics of the medicinal product Tezspire]. Registration certificate LP-No.(002978)-RG(RU) dated May 12, 2025. Available at: https://astrazeneca.ru/api/media/Тезспире_ОХЛП_12.05.2025.pdf (in Russian).
- Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- Menzies-Gow A., Wechsler M.E., Brightling C.E. et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir. Med.* 2023; 11 (5): 425–438. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1.
- Menzella F., Cottini M., Lombardi C. et al. A real-world study on tezepelumab effectiveness in severe asthma focusing on small airway dysfunction. *Respir. Med.* 2025; 241: 108054. DOI: 10.1016/j.rmed.2025.108054.

Поступила: 29.07.25

Принята к печати: 23.09.25

Received: July 29, 2025

Accepted for publication: September 23, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Шипунов Максим Валерьевич — к. м. н., старший научный сотрудник Института клинической и экспериментальной медицины, главный врач, врач-аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (383) 274-94-98; e-mail: mvs@frfcm.ru (SPIN-код: 7259-8588; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-7696>)

Maxim V. Shipunov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Institute of Clinical and Experimental Medicine, Chief Physician, Allergist-Immunologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (383) 274-94-98; e-mail: mvs@frfcm.ru (SPIN-code: 7259-8588; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-7696>)

Добровольская Наталья Петровна — заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт, врач-пульмонолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (383) 274-95-71; e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-код: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

Natalia P. Dobrovolskaya, Head of the Department of Therapy, General Practitioner, Pulmonologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (383) 274-95-71; e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-code: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

(383) 274-95-71, e-mail: npdobrovolskaia@frfcm.ru (SPIN-code: 8603-8664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9328-4492>)

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Манжильева Татьяна Владимировна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: manzhileeva@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-84144858>)

Tatyana V. Manzhileeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine named after Academician L.D.Sidorova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: manzhileeva@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-84144858>)

Участие авторов

Шипунов М.В. — постановка проблемы, разработка концепции и методологии исследования, общее руководство всеми этапами проводимого исследования, критический анализ литературы, анализ лабораторных и инструментальных исследований, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи

Добровольская Н.П. — сбор клинических данных, анализ лабораторных и инструментальных исследований, сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи в части описания клинических случаев, участие в редактировании текста рукописи

Куделя Л.М. — участие в разработке концепции и методологии исследования, участие в подборе клинических случаев для исследования, анализ литературных данных, редактирование текста рукописи и ее утверждение

Манжильева Т.В. — участие в подборе клинических случаев для исследования, сбор и обработка статистических данных, критический анализ рукописи, участие в анализе литературных данных, участие в разработке методологии исследования

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

Authors Contribution

Shipunov M.V. — problem statement, development of the study concept and methodology, overall management of all stages of the study, critical literature review, analysis of laboratory and instrumental studies, interpretation of study results, and writing the manuscript.

Dobrovolskaya N.P. — clinical data collection, analysis of laboratory and instrumental studies, collection and processing of statistical data, interpretation of study results, writing the clinical case descriptions, and participation in editing the manuscript.

Kudelya L.M. — participation in the development of the study concept and methodology, participation in the selection of clinical cases for the study, literature review, manuscript editing and approval.

Manzhileeva T.V. — participation in the selection of clinical cases for the study, collection and processing of statistical data, critical analysis of the manuscript, participation in the literature review and the development of the study methodology.

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



ТЕЗСПИРЕ

тезепелумаб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ[#]

**биологический препарат
снижающий частоту обострений БА
независимо от фенотипа или уровня
биомаркеров у пациентов с ТБА
и коморбидным ПРС¹⁻⁴**

98%

СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ
в оперативном хирургическом лечении
у пациентов с ПРС vs плацебо⁵

71%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ БА
vs плацебо²

85%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
по причине обострения БА vs плацебо³

Общая характеристика
лекарственного препарата
Тезспире 110 мг/мл
ЛП-№(002978)-РГ(RU)



AstraZeneca

[#] согласно данным государственного реестра лекарственных средств⁶ Тезепелумаб является первым и единственным моноклональным антителом к TSLP на 16.05.2024. Зарегистрирован для терапии ТБА без указания фенотипа заболевания.

БА — бронхиальная астма; ТБА — тяжелая БА; vs — по сравнению с; ПРС — полипозный риносинусит

1. Общая характеристика лекарственного препарата Тезспире (раствор для подкожного введения, 110 мг/мл) от 12.05.2025. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002978)-РГ(RU) от 10.08.2023; 2. Corren J, et al. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-946; 3. Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384: 1800-1809. 4. Wechsler M et al. Lancet Respir Med. 2022;10(7):650-660; 5. Menzies-Gow A et al. Respir Res. 2020;21:268; 6. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 16.05.2024. URL <https://grls.rosminzdrav.ru>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз» 123112, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30. Телефон: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: TEZ-RU-26038. Дата одобрения: 12.09.2025. Дата истечения: 11.09.2027.

Эндотелиальный фактор роста сосудов D в диагностике лимфангиолейомиоматоза

М.А.Макарова¹⁻³ , Г.Е.Баймаканова^{1, 4}, А.С.Белевский¹, А.С.Чегодарь⁴, Н.А.Бодунова⁴

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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Резюме

Для установления окончательного диагноза лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) при типичной картине кист в легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) не всегда требуется морфологическая верификация. Во всем мире при этой болезни в крови определяется уровень эндотелиального фактора роста сосудов D (*Vascular Endothelial Growth Factor D* – VEGF-D) – лабораторный маркер ЛАМ с диагностическим пороговым значением ≥ 800 пг / мл. До апреля 2023 г. в Российской Федерации такая возможность отсутствовала. **Целью** исследования являлась оценка диагностической ценности исследования VEGF-D в сыворотке крови у пациентов с ЛАМ, проживающих в Российской Федерации. **Материалы и методы.** В лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы» у пациенток ($n = 71$) с множественными воздушными полостями в легких по данным КТВР ОГК были проспективно собраны образцы сыворотки крови. Уровень VEGF-D измерялся с помощью иммуноферментного анализа, диагностическая ценность оценивалась с помощью анализа кривой рабочей характеристики (ROC-кривая). **Результаты.** Из всех включенных в исследование пациенток ($n = 71$) с кистозным поражением легких ЛАМ выявлен у 48 (68 %) человек, средний возраст – $48,2 \pm 12,9$ года. По уровню VEGF-D больные с кистами в легких, не ассоциированными с ЛАМ, и пациентки с ЛАМ значительно различались: $552 \pm 276,5$ пг / мл vs $1425 \pm 872,1$ пг / мл, $p < 0,0001$ соответственно. У женщин с ЛАМ и внелегочными проявлениями болезни уровень VEGF-D был выше такового у лиц без внелегочных изменений: $1510 \pm 968,6$ пг / мл vs $1328,5 \pm 761,0$ пг / мл соответственно, однако статистически незначимо ($p < 0,06$). У 75 % пациенток с ЛАМ уровень VEGF-D был выше 800 пг / мл. Площадь под ROC-кривой для VEGF-D при ЛАМ составляла 0,866 (95%-ный доверительный интервал – 0,783–0,950; $p < 0,0001$). Пороговое значение VEGF-D 738 пг / мл для диагностики определенного ЛАМ имело чувствительность 81 % и специфичность 79 %. **Заключение.** Согласно полученным результатам, определение VEGF-D в сыворотке крови при клинко-рентгенологическом подозрении на ЛАМ в 75 % случаев позволяет диагностировать определенный ЛАМ, не прибегая к морфологическому исследованию легочной ткани.

Ключевые слова: биомаркер, диагностика, лимфангиолейомиоматоз, редкое заболевание легких, сосудистый эндотелиальный фактор роста-D, VEGF-D.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Макарова М.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Макарова М.А., Баймаканова Г.Е., Белевский А.С., Чегодарь А.С., Бодунова Н.А. Эндотелиальный фактор роста сосудов D в диагностике лимфангиолейомиоматоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 753–757. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-753-757

Vascular endothelial growth factor D in the diagnosis of lymphangiomyomatosis

Marina A. Makarova¹⁻³ , Gulsara E. Baymakanova^{1, 4}, Andrey S. Belevskiy¹, Anzhelika S. Chegodar⁴, Natalia A. Bodunova⁴

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

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

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

⁴ State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Morphological verification is not always required to make a definitive diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM) with a typical picture of cysts in the lungs using high-resolution computed tomography. Vascular endothelial growth factor D – VEGF-D (vascular endothelial growth factor D) is used worldwide as a laboratory marker of LAM with a diagnostic threshold of 800 pg/ml and higher in the blood [1]. There was no such possibility in the Russian Federation until April 2023. **The aim** of the study was to evaluate the diagnostic value of the serum levels of vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) in patients with LAM in the Russian Federation. **Methods.** Blood serum samples were prospectively collected in the laboratory of the State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow” from 71 patients with multiple air cavities in the lungs using high-resolution computed tomography of the chest organs. VEGF-D levels were measured using enzyme immunoassay, and diagnostic value was assessed using performance curve analysis (ROC-curve). **Results.** Patients with identified LAM accounted for 48 (68%) of all the included patients ($n = 71$) with cystic lung disease, with the average age of 48.2 ± 12.9 years. The group of patients with lung cysts not associated with LAM and the group of patients with LAM significantly differed in VEGF-D levels: 552 ± 276.5 pg/ml vs $1,425 \pm 872.1$ pg/ml, respectively ($p < 0.0001$). The level of VEGF-D was higher in women with LAM and extrapulmonary manifestations of the disease than in women without extrapulmonary changes: $1,510 \pm 968.6$ pg/ml vs $1,328.5 \pm 761.0$ pg/ml, respectively. However, the difference was not statistically significant ($p < 0.06$). The level of VEGF-D was higher than 800 pg/ml in 75% of patients with LAM. The area under the ROC curve for VEGF-D in LAM was 0.866 (95% CI – 0.783 – 0.950; $p < 0.0001$). The threshold value of VEGF-D of 738 pg/ml had a sensitivity of 81% and a specificity of 79% for the diagnosis of an identified LAM. **Conclusion.** Our data indicate that measurement of VEGF-D blood serum levels allows diagnosing LAM in 75% of cases with clinical and radiological suspicion of LAM without morphological examination of lung tissue.

Key words: biomarker; diagnosis; lymphangioleiomyomatosis; rare lung disease; vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study or publication.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principle of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Makarova M.A. et al., 2025

For citation: Makarova M.A., Baymakanova G.E., Belevskiy A.S., Chegodar A.S., Bodunova N.A. Vascular endothelial growth factor D in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 753–757 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-753-757

В настоящее время лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) рассматривается как низкоквалифицированное метастазирующее новообразование с пролиферацией аномальных гладкомышечноподобных клеток (ЛАМ-клеток) [1]. Васкулогенез – важный этап при физиологических и патологических процессах в организме. На сегодняшний день факторы роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) являются ключевыми регуляторами образования сосудов. У млекопитающих различаются изоформы VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (*Placental Growth Factor* – PlGF), которые могут связываться с рецепторами VEGF трех типов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) с определенной аффинностью и специфичностью, вызывая различные ответы. Рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 представлены на сосудах эндотелиальных клетках, в некоторых случаях – на неэндотелиальных клетках, а VEGFR-3 особенно экспрессируется на клетках эндотелия лимфатических сосудов [2].

VEGF-D представляет собой секретируемый гликопротеин. У здоровых людей экспрессируется в легких, сердце, скелетных мышцах, кишечнике [3]. По данным фундаментальных исследований показана его потенциальную роль при онкологических, сердечно-сосудистых и офтальмологических заболеваниях как ангиогенного (прорастание и рост новых кровеносных сосудов) и лимфангиогенного (рост лимфатических сосудов) фактора роста посредством активации рецепторов VEGFR-2 и VEGFR-3 [4]. В представленной работе основное внимание уделено VEGF класса D, т. к. при ЛАМ именно его продуцируют ЛАМ-клетки [5].

При клинко-рентгенологическом подозрении на ЛАМ не во всех клинических ситуациях необ-

ходима морфологическая верификация диагноза. В настоящее время при установлении окончательного диагноза ЛАМ отмечены тенденции перехода к наименее инвазивным диагностическим методам. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛАМ, определенный диагноз ЛАМ может быть установлен только при морфологическом исследовании патологической ткани легкого, если в анамнезе отсутствуют туберозный склероз, хилезный плевральный выпот или асцит, лимфангиолейомиомы, ангиомиолипомы [6]. Во всем мире определяется VEGF-D – лабораторный маркер ЛАМ с диагностическим пороговым значением ≥ 800 пг / мл [1]. До апреля 2023 г. в Российской Федерации такая возможность отсутствовала.

Целью данной работы являлась оценка диагностической ценности эндотелиального фактора роста сосудов D (VEGF-D) в сыворотке крови у пациентов с ЛАМ в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование с участием пациенток женского пола ($n = 71$; средний возраст – $48,7 \pm 12,3$ (20–74) года; индекс массы тела (ИМТ) – $25,17 \pm 5,6$ кг / м²), у которых по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) обнаружены в легких множественные воздушные полости – кисты.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- множественные кисты в легких по данным КТВР ОГК.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие кистозного поражения легких по данным КТВР ОГК.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровни VEGF-D измерялись с помощью иммуноферментного анализа при помощи набора *Human VEGF-D Immunoassay Quantikine ELISA* (Tocris Bioscience, Великобритания), предназначенного для количественного определения человеческого VEGF-D в образцах сыворотки крови. Диапазон измерения — 31,3 пг / мл. Аналитическая чувствительность — 4 000 пг / мл. Стандартизация: набор прокалиброван по высокоочищенному препарату рекомбинантного человеческого VEGF-D, экспрессируемого клетками Sf21 (производитель — R&D Systems, США).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 18 for Windows. Все численные данные представлены как mean $\pm$ SD и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялась при помощи критерия Манна–Уитни (*U-test*). Для определения диагностической ценности VEGF-D был использован ROC-анализ. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Из всех включенных в исследование пациенток ($n = 71$) с кистозным поражением легких ЛАМ выявлен у 48 (68 %) человек, средний возраст — $48,2 \pm 12,9$ года; ИМТ — $24,8 \pm 5,8$ кг / м². У всех больных ЛАМ согласно рекомендациям по диагностике и лечению этого заболевания установлен определенный диагноз [1]. Спорадический ЛАМ отмечен у большинства женщин — 47 (98 %), лишь у 1 (2 %) верифицирован ЛАМ, ассоциированный с туберозным склерозом.

Группа пациенток с множественными кистами в легких (23 (32 %)), не ассоциированных с ЛАМ, была сопоставима с группой ЛАМ по возрасту и ИМТ ($49,8 \pm 12,9$ года и $48,2 \pm 12,9$ года, $p > 0,576$ соответственно, и $26,2 \pm 4,9$ кг / м² и $24,8 \pm 5,8$ кг / м², $p > 0,309$ соответственно). Уровень сывороточного VEGF-D был значительно выше у женщин с ЛАМ, чем без ЛАМ ($1\,425 \pm 872,1$ пг / мл vs $552 \pm 276,5$ пг / мл, $p < 0,0001$ соответственно). У пациенток с ЛАМ и внелегочными проявлениями ($n = 23$) наблюдалось повышение сывороточного уровня VEGF-D по сравнению с группой больных с изолированным поражением легочной ткани ЛАМ-клетками ($n = 25$) без достоверной разницы — $1\,510 \pm 968,6$ пг / мл vs $1\,328,5 \pm 761,0$ пг / мл, $p < 0,06$ соответственно.

Повышение уровня VEGF-D в сыворотке крови ≥ 800 пг / мл определено у 36 (75 %) пациенток с ЛАМ. Для прогнозирования значимости этого маркера для верификации ЛАМ построена ROC-кривая (см. рисунок). Площадь под ROC-кривой для VEGF-D при ЛАМ составляла 0,866 (95%-ный доверительный интервал — 0,783–0,950; $p < 0,0001$). Пороговое значение VEGF-D

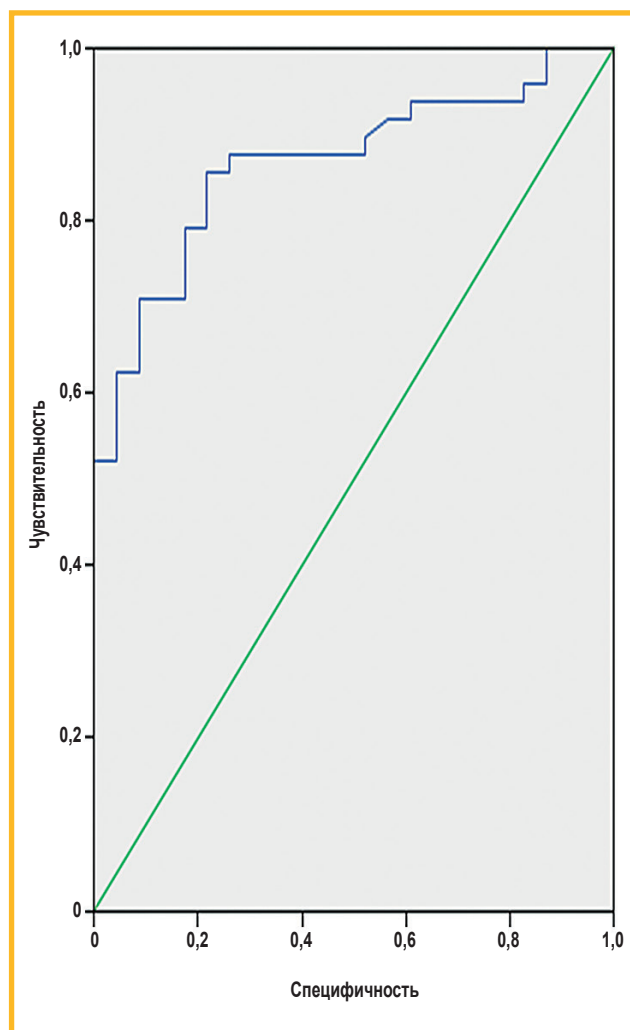


Рисунок. ROC-кривая для VEGF-D и диагностики лимфангиолейомиоматоза

Примечание: VEGF-D (Vascular Endothelial Growth Factor-D) — эндотелиальный фактор роста сосудов.

Figure. ROC curve for VEGF-D and diagnosis of lymphangioleiomyomatosis

738 пг / мл для диагностики определенного ЛАМ имело чувствительность 81 %, специфичность — 79 %.

Обсуждение

Впервые в Российской Федерации определялся уровень VEGF-D в сыворотке крови пациентов с множественными воздушными полостями в легких по данным КТВР ОГК.

Первые рекомендации по исследованию этого лабораторного маркера перед диагностической биопсией легких пациентам с подозрением на ЛАМ с диффузными кистами в легких и без внелегочных проявлений заболевания представлены в 2016 г. в официальных клинических рекомендациях Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) и Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society — JRS*). В руководстве приведены ссылки на 7 исследований, которые в основном проводились в США и Европе [1]. В настоящее время доступны результаты метаанализа

большого числа исследований с более широким географическим охватом пациентов. По результатам метаанализа подтверждены высокая специфичность и умеренная чувствительность VEGF-D при диагностике ЛАМ [7].

При клиничко-рентгенологическом подозрении на ЛАМ уровень VEGF-D ≥ 800 пг / мл подтверждает диагноз ЛАМ [1]. По результатам представленного исследования продемонстрирован уровень VEGF-D ≥ 800 пг / мл у большей части (75 %) женщин с ЛАМ, однако у 25 % пациентов этот маркер был ниже диагностического уровня и им потребовалась хирургическая биопсия легочной ткани для установления точного диагноза. Следовательно, отрицательный результат не исключает ЛАМ и необходимо продолжать диагностический поиск. При построении ROC-кривой пороговый уровень VEGF-D для диагностики ЛАМ составил 738 пг / мл и был предиктором заболевания у большей части (81 %) пациентов. Однако в исследованиях, включенных в метаанализ, уровни VEGF-D варьировались от 440 до 1 239 пг / мл [7]. Такой разброс значений может быть объяснен тем, что на уровень VEGF-D могут влиять многие факторы, в частности, такие, как наличие туберозного склероза, лимфатических осложнений, тяжесть заболевания, прием сиролимуза, различия в обработке образцов, стандартной подготовке и других аспектах проведения анализа [7]. По результатам представленного исследования продемонстрирован уровень VEGF-D ≥ 800 пг / мл у большей части (75 %) женщин с ЛАМ, однако у 25 % пациентов этот маркер был ниже диагностического уровня и им потребовалась хирургическая биопсия легочной ткани для установления точного диагноза. Следовательно, отрицательный результат не исключает ЛАМ и необходимо продолжать диагностический поиск. При построении ROC-кривой пороговый уровень VEGF-D для диагностики ЛАМ составил 738 пг / мл и был предиктором заболевания у большей части (81 %) пациентов.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют также о том, что у пациентов с хилезными изменениями или лимфангиолейомиомами и / или ангиомиолипомами почек отмечался более высокий уровень VEGF-D по сравнению с изолированным кистозным поражением легких. Это обусловлено большим распространением и активностью ЛАМ-кле-

ток у пациентов с внелегочными проявлениями и их большей секрецией VEGF-D. В группе пациентов без подтвержденного ЛАМ верифицированы эмфизема легких, саркоидоз, эндометриоз. Однако у большей части пациентов генез кист в легких остался неясным, необходимы дальнейшие диагностические процедуры.

Ограничения данного исследования: относительно небольшое число пациентов, отсутствие морфологической верификации у части пациентов. Для подтверждения генеза кистозных изменений в легких необходимы дальнейшие исследования и активная стратегия. Это позволит улучшить диагностику ЛАМ и углубить роль и диагностическую значимость сывороточного VEGF-D.

Заключение

Продemonстрировано, что определение уровня VEGF-D в сыворотке крови для неинвазивной диагностики ЛАМ является специфичным и чувствительным маркером.

Литература / References

1. McCormack F.X., Travis W.D., Colby T.V. et al. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 1210–1212. DOI: 10.1164/rccm.201205-0848OE.
2. Bokhari S.M.Z., Hamar P. Vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D): An angiogenesis bypass in malignant tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (17): 13317. DOI: 10.3390/ijms241713317.
3. Yamada Y., Nezu J.I., Shimane M., Hirata Y. Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF-D. *Genomics.* 1997; 42 (3): 483–488. DOI: 10.1006/geno.1997.4774.
4. Stacker S.A., Achen M.G. Emerging roles for VEGF-D in human disease. *Biomolecules.* 2018; 8 (1): 1. DOI: 10.3390/biom8010001.
5. Seyama K., Kumasaka T., Souma S. et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.* 2006; 4 (3): 143–152. DOI: 10.1089/lrb.2006.4.143.
6. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
7. Li M., Zhu W.Y., Wang J. et al. Diagnostic performance of VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.* 2022; 48 (1): e20210337. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210337.

Поступила: 28.07.25

Принята к печати: 19.08.25

Received: July 28, 2025

Accepted for publication: August 19, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач-пульмонолог отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN-код: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, 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; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Pulmonologist, Department of Respiratory Medicine, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department”; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института непрерывного образования и профессио-

нального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделом пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (SPIN-код: 8897-0786; AuthorID: 512881; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Gulsara E. Baymakanova, Doctor of Medicine, Professor of the Pulmonology Department, Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-39; e-mail: gulsara.bai@mail.ru (SPIN-code: 8897-0786; AuthorID: 512881; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-code: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor; Head of the Pulmonology Department, Faculty of Additional Professional Education Institute of Continuing Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National

Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Respiratory Society, Chief Pulmonologist of the Moscow Government Health Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Чегодарь Анжелика Сергеевна — заведующая лабораторией диагностики полимеразной цепной реакции, врач клинической лабораторной диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 304-30-35; e-mail: a.chegodar@mknc.ru (SPIN-код: 7187-1938; AuthorID: 1108923; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>)

Anzhelika S. Chegodar, Head of the Laboratory for Polymerase Chain Reaction Diagnostics, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-35; e-mail: a.chegodar@mknc.ru (SPIN-code: 7187-1938; AuthorID: 1108923; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3698>)

Бодунова Наталья Александровна — к. м. н., врач-гастроэнтеролог, руководитель городского медико-генетического центра, заведующая Центром персонализированной медицины, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 304-30-35; e-mail: n.bodunova@mknc.ru (SPIN-код: 3341-2523; AuthorID: 790892; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>)

Natalia A. Bodunova, Candidate of Medicine, Gastroenterologist, Head of the City Medical Genetics Center, Head of the Center for Personalized Medicine, State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”; tel.: (495) 304-30-35; e-mail: n.bodunova@mknc.ru (SPIN-code: 3341-2523; AuthorID: 790892; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>)

Участие авторов

Макарова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста
Баймаканова Г.Е. — обработка материала, редактирование текста
Белевский А.С. — научное консультирование, редактирование текста
Чегодарь А.С. — сбор материала, редактирование текста
Бодунова Н.А. — научное консультирование, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Makarova M.A. — collecting and processing the material, writing the text
Baymakanova G.E. — processing the material, editing the text
Belevskiy A.S. — scientific consulting, text editing
Chegodar A.S. — collecting material, editing the text
Bodunova N.A. — scientific consulting, text editing
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Игорь Викторович Лещенко. К 80-летию со дня рождения

Igor V. Leshchenko. To the 80th birthday



20 октября 2025 г. отмечает юбилейную дату известный ученый, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии — филиала ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение “Новая больница”»; главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава Свердловской области, председатель Свердловского отделения и член правления — эксперт Российского респираторного общества, заслуженный врач Российской Федерации Игорь Викторович Лещенко.

И.В.Лещенко родился 20 октября 1945 г. в Челябинске, в семье врачей. В 1970 г. окончил Челябинский государственный медицинский институт. До 1979 г. работал врачом-терапевтом, врачом-кардиологом, заведующим пульмонологическим отделением в городской больнице № 4 Нижнего Тагила Свердловской области. С 1979 г. по настоящее время Игорь Викторович является сотрудником ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России.

В 1988 г. во ВНИИ пульмонологи Минздрава СССР (Ленинград) под руководством профессора М.Л.Шулутко защитил кандидатскую диссертацию, в 1999 г. — докторскую диссертацию (научный консультант — академик РАН, профессор А.Г.Чучалин).

В 2000 г. на кафедре фтизиатрии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России при непосредственном участии Игоря Викторовича открыт курс пульмонологии, ординатура и аспирантура по специальности «Пульмонология».

В 1991—2021 гг. И.В.Лещенко занимал должность главного специалиста-пульмонолога Управления здравоохранения Екатеринбурга, в 1996—2023 гг. — главного специалиста-пульмонолога Минздрава Свердловской области. При непосредственном участии Игоря Викторовича впервые в России на территории Свердловской области разработаны и внедрены региональная программа «Бронхиальная астма в Свердловской области» и программа «Неотложная помощь при бронхиальной астме», программа льготного лекарственного обеспечения противоастматическими препаратами, медико-экономические стандарты II—V уровня «Пульмонология, территориальные стандарты» «Внебольничная пневмония» (2003), «Внебольничная пневмония у беременных», порядки оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля, оказания медицинской помощи при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа A/H1N1/Калифорния/04/09 (2009), стандарты диагностики и лечения больных легионеллезной пневмонией (2007), новой коронавирусной инфекцией (2021). И.В.Лещенко является соавтором всех современных клинических рекомендаций по болезням органов дыхания, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Огромное внимание Игорь Викторович уделяет созданию и развитию высококвалифицированной пульмонологической службы в Свердловской области, им разработаны положения о пульмонологическом отделении стационара и кабинете пульмонолога, создана пульмонологическая служба в Екатеринбурге и Свердловской области, а также школа врачей-пульмологов.

Для работы в Свердловской области и других регионах России И.В.Лещенко подготовлены более 300 врачей-пульмологов, 1 доктор медицинских наук и 13 кандидатов медицинских наук по специальности «Пульмонология».

Игорь Викторович является автором более 500 научных печатных работ, более 50 учебных и учебно-методических работ, автором и соавтором ряда монографий.

Благодаря глубоким профессиональным научным знаниям и колоссальному практическому опыту и ораторскому мастерству профессор И.В.Лещенко получил признание и уважение своих учеников, сотрудников и коллег, завоевал огромный авторитет широкой врачебной аудитории во многих городах и регионах страны.

От имени редакции журнала «Пульмонология» сердечно поздравляем Игоря Викторовича с замечательным юбилеем и желаем крепкого здоровья, энергии, долгих лет активной жизни, наполненной интересными событиями и значимыми свершениями!

Светлана Келдибековна Соодаева. К 70-летию со дня рождения

Svetlana K. Soodaeva. To the 70th birthday



28 августа 2025 г. отметила 70-летие доктор медицинских наук, профессор Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России Светлана Келдибековна Соодаева — блестящий ученый и педагог, с чьим именем неразрывно связано международное признание отечественной фундаментальной медицины в области изучения свободнорадикальных патологий.

В 1978 г. С.К.Соодаева окончила медико-биологический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. По окончании аспирантуры защитила кандидатскую, в 1996 г. — докторскую диссертацию.

Более 33 лет Светлана Келдибековна возглавляет лабораторию клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Работы С.К.Соодаевой, посвященные выявлению молекулярных механизмов развития социально значимых заболеваний, созданию инновационных систем оценки эффективности препаратов, внедрению в клиническую практику методов ранней диагностики нарушений оксидативного метаболизма, поиску новых маркеров оксидативного и нитрозивного стресса, разработкам новых мембранно-стабилизирующих препаратов и средств адресной доставки лекарств получили высочайшее признание как на национальном, так и на международном уровне. С 2009 по 2023 гг. являлась ответственным исполнителем и руководителем целого ряда государственных заданий.

Профессор С.К.Соодаева — автор более 500 научных работ, монографий, разделов в руководствах и учебниках. Светлана Келдибековна является членом редколлегий журналов «Пульмонология», «Клиническая практика», «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом ряда диссертационных советов.

Профессор С.К.Соодаева является основоположником отечественной научной школы в области свободнорадикальных патологий. Активно участвует в формировании научных программ и проведении национальных и международных конгрессов, конференций, школ, возглавляет секцию по фундаментальной медицине в рамках Национального конгресса по болезням органов дыхания. С.К.Соодаева — член Европейского респираторного общества, Российского респираторного общества, Международного общества патофизиологии, Международного общества по изучению свободных радикалов.

Центральное место в научно-педагогической деятельности С.К.Соодаевой занимает подготовка научных кадров. Под ее руководством защищены 8 кандидатских и 2 докторских диссертации, ряд дипломных работ, созданы эксклюзивные модули, основаны и проведены более 10 российских школ по клинической биофизике «Свободные радикалы и болезни легких». Является профессором образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

Под руководством профессора С.К.Соодаевой впервые обоснованы возможности использования определенных показателей оксидативного метаболизма для оценки тяжести заболевания и эффективности терапии; выявлена взаимосвязь обострений хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы с генерацией конкретных радикалов; изучены оксиданты / антиоксиданты при курении; разработана методика применения фосфолипидных лекарственных препаратов в пульмонологической практике; проводится разработка инновационного комплекса методик скрининга и отбора лекарственных средств для коррекции; исследование механизмов активности цикла оксида азота, оксидативного и нитрозивного статуса при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, оценка возможности их математического моделирования с целью улучшения таргетной терапии.

Удивительное сочетание блестящего научного таланта, любви к науке, невероятной энергии и организаторских способностей позволило профессору С.К.Соодаевой внести огромный вклад в современную фундаментальную медицину.

Ученики, коллеги и друзья сердечно поздравляют дорогую и любимую Светлану Келдибековну с юбилеем и желают ей доброго здоровья, новых свершений, благополучия, успехов во всем! Члены редакционной коллегии и редакция журнала «Пульмонология» присоединяются к поздравлениям и желают Светлане Келдибековне стабильного здоровья, бодрости, неиссякаемых сил и жизнелюбия!

Памяти Владимира Николаевича Абросимова

Memory of Vladimir N. Abrosimov



Владимир Николаевич Абросимов родился 11 декабря 1949 г. в п. Пестяки Ивановской области в семье медицинских работников. В 1973 г. окончил Рязанский медицинский институт (РМИ) по специальности «Лечебное дело». Свой профессиональный путь начал в больнице с. Кирицы Спасского района Рязанской области, где проработал в течение 3 лет, получив широкие знания по всем специальностям.

В 1981 г. защитил кандидатскую, в 1991 г. — докторскую диссертацию «Гипервентиляционный синдром в клинике внутренних болезней»; прошел путь от ассистента (1979) до доцента кафедры факультетской терапии (1985) РМИ. В 1993 г. вступил в должность заведующего кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей Рязанского государственного медицинского университета, которую возглавлял в течение 25 лет.

Профессор Абросимов был из тех, кто, обладая редким даром научного предвидения, был «генератором идей», нередко опережающих время. Он — автор 15 патентов на изобретения и полезные модели, более 400 научных публикаций, 12 монографий. Под его руководством защищены 1 докторская и 18 кандидатских диссертаций, научная новизна и практическая направленность которых отмечена многими специалистами.

Основными научными интересами В.Н.Абросимова являлись функциональные нарушения дыхания: он был основоположником учения о гипервентиляционном синдроме (ГВС), его интересовали такие патологии, как дисфункции вокальных хорд, диспропорциональная одышка и т. п. Впервые в России В.Н.Абросимовым было внедрено понятие «язык одышки». Владимир Николаевич любил цитировать лекцию *L. Lum* (1987) о том, что «... каждый врач в те-

чение недели может встретить хотя бы одного больного с ГВС» и считал, что явления гипервентиляции могут наблюдать у своих пациентов врачи различных специальностей, при этом считал чрезвычайно важным внедрение в общетерапевтическую практику метода капнографии.

Неоценимый вклад В.Н.Абросимов внес в понимание новых патофизиологических механизмов бронхиальной обструкции и акустическо-биомеханического феномена свистящих хрипов, внедрив в клиническую практику метод оригинального интрапульмонального (интрабронхиального) исследования легочных звуков, выполняемого в ходе бронхоскопического исследования. Профессором Абросимовым также было создано новое направление в пульмонологии, получившее название «респираторная акустика» — изучение звуковых феноменов при заболеваниях органов дыхания с использованием методов компьютерной аускультации легких.

Под руководством В.Н.Абросимова сотрудники кафедры принимали участие в программе ВОЗ «Практический подход к здоровью легких», цель которой состояла в разработке стратегии диагностики и лечения основных заболеваний органов дыхания на уровне первичного звена здравоохранения. На основании данных, полученных в ходе эпидемиологического исследования *Burden of Major Respiratory Diseases in Russia* (2005), проведенного в Рязанской области, создан фильм о социальном бремени заболеваний органов дыхания.

В.Н.Абросимов являлся членом Ученого совета НИИ пульмонологии, членом Экспертного совета РРО, председателем Рязанского областного общества терапевтов и главным внештатным пульмонологом Минздрава Рязанской области. Награжден почетной грамотой Минздрава России, удостоен нагрудного знака «Отличник здравоохранения» и почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

У профессора Абросимова было очень много друзей. Крепкая мужская дружба более 40 лет связывала Владимира Николаевича с академиком РАН А.Г.Чучалиным.

Талантливый врач, В.Н.Абросимов был очень разносторонним человеком. Кроме спорта, одним из его увлечений были шахматы. Так, расставив на шахматной доске ингаляторы вместо фигур, он сравнил пульмонолога с игроком в шахматы: «Пульмонолог — как шахматист, имея одинаковый набор “фигур”, один с блеском выигрывает партию, а другой терпит поражение».

Владимир Николаевич ушел из жизни 22 января 2019 г. В его честь на одном из корпусов Областной клинической больницы им. Н.А.Семашко установлена мемориальная доска.

АЗЛИКТЕРА

АЗТРЕОНАМ

ПРОДУМАННОЕ РЕШЕНИЕ С ЗАБОТОЙ О ПАЦИЕНТАХ

СУБСТАНЦИЯ ПРОИЗВЕДЕНА В ИТАЛИИ¹



Каждая упаковка АЗЛИКТЕРА поставляется в комплекте
с устройством AIR FLY ALZITERA для целевой доставки азтреонама

- Ингаляционный азтреонам в монотерапии эффективнее колистиметата натрия в улучшении ОФВ1 и качества жизни пациентов с муковисцидозом²
- Комбинированное лечение ингаляционным азтреонамом в последовательной комбинации с тобрамицином является лучшей терапевтической опцией, в сравнении с основными схемами ингаляционной терапии²
- ≥68 % частиц имеют размер менее 5 мкм, что оптимально для доставки азтреонама в дистальные отделы дыхательных путей^{3,4}
- Благодаря высокой скорости распыления (в среднем 0,55 мл/мин), достигается короткая продолжительность ингаляции, комфортная для пациентов
- Для минимизации потерь аэрозоля разработан специальный спейсер-накопитель
- Профилактика инфекционного загрязнения прибора детально продумана:
 - материалы аэрозольного модуля устойчивы к многократной дезинфекции
 - комплект небулайзера содержит дополнительные сменные аэрозольные мембраны

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>), дата доступа 05.09.2025
2. Varannai, O., Gede, N., Juhász, M. F., Szakács, Z., Dembrovsky, F., Németh, D., Hegyi, P., & Párnitzky, A. (2021). Therapeutic Approach of Chronic Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis-A Network Meta-Analysis. Antibiotics (Basel, Switzerland), 10(8), 936. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080936>
3. Boe J, Dennis J.H., O'Driscoll B.R. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers.// ERJ – 2001.-№18(1).Vol.228-242
4. Руководство по эксплуатации. Медицинское изделие. Небулайзер мембранный, по ТУ 32.50.21-004-50597925-2024, в вариантах исполнения, с принадлежностями.01.08.2024

Информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.
Препарат имеет противопоказания, перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению и (или) общей характеристикой лекарственного препарата «Азликтера» ЛП-№(011442)-(PF-RU).
Претензии принимаются: ООО «АлФарма» 127247, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Восточное Дегунино, ш. Дмитровское, д. 100, стр. 2, помещ. 4541г4, +7 (495) 744 30 00.
Дополнительная информация по Фармаконадзору доступна на сайте ООО «АлФарма»: <https://al-farma.com/farmakonadzor/>.
На правах рекламы
А-094/PM-08.2025

САЙТ
ПРОИЗВОДИТЕЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРА



25 ЛЕТ В РОССИИ



SCHILLER

SWITZERLAND

Непрерывность поставок и наличие на складе в Москве оборудования, принадлежностей, расходных материалов и запчастей.
Прайс-лист в рублях на сайте www.schiller.ru.

Подписной индекс — 73322
Для организаций — 80642



GANSHORN PowerCube

Бодиплетизмограф с ультразвуковым датчиком потока и программой респираторной диагностики LFX



CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro

Многофункциональная рабочая станция для кардиопульмонального тестирования экспертного класса



SPIROVIT SP-1 G2

Портативный спирометр с ультразвуковым датчиком, не нуждающимся в калибровке



GANSHORN SpiroScout

Ультразвуковая система на базе персонального компьютера для измерения и анализа дыхательных объемов и потоков

АО «ШИЛЛЕР.РУ» mail@schiller.ru www.schiller.ru