

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

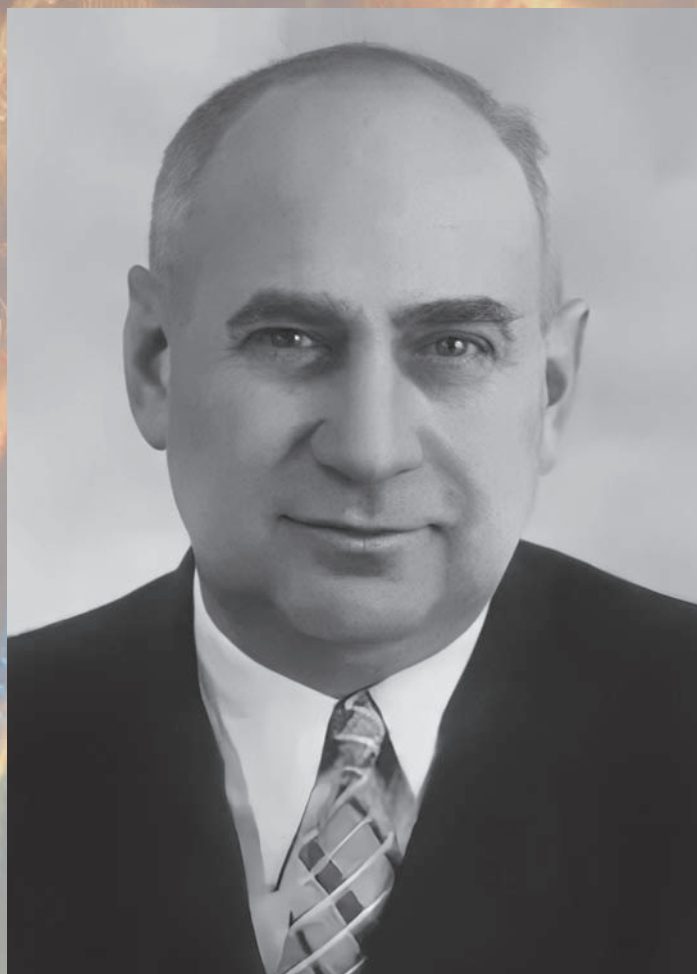
Том 35, № 6, 2025



Особенности легочного фиброза при системной склеродермии и ИЛФ

Наследственные кожно-легочные синдромы

Идиопатический гемосидероз легких



РЕСПИРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ



PRISMA VENT 50-C

Инвазивная и неинвазивная
вентиляция легких
с режимом High-Flow



SIMEOX

Инновационная технология
очистки дыхательных путей

Муковисцидоз, ХОБЛ, бронхоэктазы,
первичная цилиарная дискинезия



UBREATH VA200

Новый анализатор
оксида азота и оксида углерода

Первичная цилиарная дискинезия,
бронхиальная астма



Европейский Медицинский Сервис

+7 (495) 255-24-36

info@smartoxy.ru

smartoxy.ru





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!

Вы держите в руках заключительный номер журнала «Пульмонология» за 2025 год, на страницах которого обсуждаются актуальные проблемы респираторной медицины.

Целью исследования *Л.Н.Сорокиной и соавт.* «Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой» являлось установление особенностей содержания растворимой формы рецептора к конечным продуктам гликирования (sRAGE) у пациентов с БА по сравнению с пациентами с сочетанием БА и сахарного диабета 2-го типа (СД2), СД2, а также здоровыми лицами контрольной группы. Сигнальный путь рецептора к конечным продуктам гликирования участвует в патогенезе многочисленных заболеваний, в т. ч. не связанных с нарушениями углеводного обмена, что обуславливает актуальность изучения RAGE в разных областях медицины в качестве возможной терапевтической мишени. Показаны более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению с неаллергическим и практически здоровыми лицами, наличие значимых корреляционных связей между sRAGE и показателями функции внешнего дыхания.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) при системной склеродермии (ССД) часто характеризуются прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. По результатам анализа клинических, функциональных и гемодинамических параметров у пациентов с различными рентгенологическими паттернами ИЗЛ-ССД в сравнении с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) *Ю.А.Левиной и соавт.* выявлены различия клинико-функциональных показателей у лиц с фиброзным ИЗЛ (ФИЗЛ) ССД и ИЛФ, а также между пациентами с ФИЗЛ и нефиброзирующими ИЗЛ-ССД и факторы, ассоциированные с наличием легочного фиброза и эмфиземы при ССД.

Кожа как орган часто вовлекается в патологические процессы, происходящие внутри разных систем организма. Это может наблюдаться и в случаях патологии дыхательной системы, при которой на коже и ее придатках отмечается множество патологических изменений. Целью работы *Т.А.Гостевой и Р.В.Саранюка* «Наследственные кожно-легочные синдромы» явилось освещение имеющихся данных о наследственных заболеваниях и синдромах с вовлечением кожи и органов дыхания. Понимание клинических взаимодействий в рамках наследственных кожно-легочных синдромов, их современная диагностика и рациональное лечение могут помочь увеличить выживаемость пациентов и сохранить качество жизни.

Редкое заболевание неясной этиологии – идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) относится к группе интерстициальных болезней легких и характеризуется триадой симптомов по данным компьютерной томографии: кровохарканье, железодефицитная анемия и диффузные интерстициальные изменения. На примере 3-летнего клинического наблюдения пациентки в возрасте 8 лет *А.А.Кузнецовой и соавт.* в работе «Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики» продемонстрированы особенности дифференциальной диагностики и терапии ИГЛ в период пандемии COVID-19.

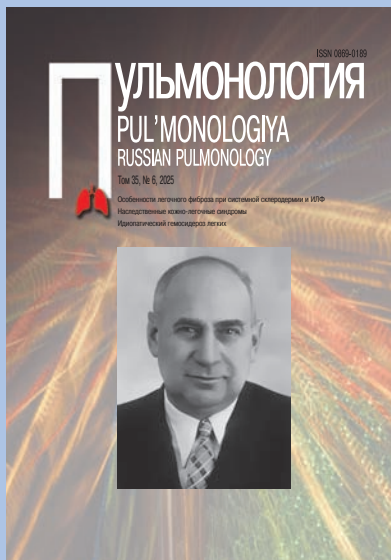
По данным клинического наблюдения *Г.Б.Абдулаевой и соавт.* «Длительное наблюдение за пациентом с генерализованной формой саркоидоза и моноклональной гаммапатией» проиллюстрировано многообразие клинических проявлений саркоидоза – системного гранулематозного заболевания неясной этиологии, подчеркнута значимость мультидисциплинарного подхода при диагностике и лечении редких форм его течения. Авторами сделано заключение о необходимости регулярного мониторинга состояния пациента, проведения онкопоиска и своевременной морфологической верификации.

Завершая публикации 2025-го года, мы хотели бы поблагодарить Вас за приверженность нашему журналу, интерес к публикациям и активное участие в качестве авторов публикаций. В следующем году мы планируем расширение тематики журнала и увеличение его периодичности. Так, мы планируем выпуск нескольких специальных номеров журнала, которые будут посвящены вопросам наследственных и редких заболеваний легких. Станет регулярным специальный выпуск, посвященный изучению медицинских газов и их применению в различных областях медицины. Запланированы специальные выпуски, посвященные интерстициальным заболеваниям легких, торакальной хирургии, применению искусственного интеллекта в пульмонологии. Будем признательны за обратную связь с Вашей стороны и совместное обсуждение дальнейшего развития нашего журнала.

От имени редакционной коллегии примите самые теплые поздравления с наступающим Новым годом и пожелания успехов и благополучия!

Главный редактор
журнала «Пульмонология»

А.Г.Чучалин



Лев Константинович Богуш (1905–1994). Фотопортрет
Описание см. на 919-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 – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 08.12.2025

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

Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Мельникова Ю.Л., Шерман В.Д., Ефремова А.С., Шагина О.А., Кондратьева Е.И.

Изучение влияния комплексного аллеля [L467F;F508del] на клинический фенотип муковисцидоза: сравнительный анализ пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс 767

Оригинальные исследования

Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Минеев В.Н., Трофимов В.И.

Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой 776

Та Б.Т., Нгуен З.Н., Бак К.Т., Нгуен Т.З., Нгуен В.З., Фам Т.К.Н., Нгуен Х.К., Дао Н.Б.

Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой 784

Левина Ю.А., Трущенко Н.В., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Першина Е.С., Арифуллина К.А., Авдеев С.Н.

Особенности клинического течения и рентгенологической картины легочного фиброза при системной склеродермии и идиопатическом легочном фиброзе 792

Ма Ц., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г., Иванова М.Ю., Хорькова М.А.

Факторы риска длительной утечки воздуха после видеоторакоскопии: прогностическая модель 805

Авдеев С.Н., Балыкова Л.А., Чудиновских Т.И., Костина Н.Э., Селезнева Н.М., Козлов Р.С., Гостева И.В., Зайцев М.Ю., Таганов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ахвердова О.А., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Белый П.А.

Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцината у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование 814

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р., Орлов А.В., Пятёркина О.Г., Протасова Т.А., Псюрникова О.С.

Исследование эффективности и безопасности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (торговое наименование Трилекса®) 832

Обзоры

Кароли Н.А.

Бронхиальная астма и ожирение: возможности бариатрической хирургии 844

Гостева Т.А., Саранюк Р.В.

Наследственные кожно-легочные синдромы 854

Назарова А.Г., Демченко А.Г., Смирнихина С.А.

Высокоскоростной видеомикроскопический анализ в диагностике первичной цилиарной дискинезии 866

Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Зинченко Р.А.

Новый трехкомпонентный CFTR-модулятор ванзакафтор / тезакафтор / лейтивакафтор (Алифтрек®): место в лечении муковисцидоза 875

Заметки из практики

Кузнецова А.А., Петрова С.И., Дубко М.Ф., Графская И.И., Соломатина Н.М., Буковская А.А., Позднякова О.Ф., Красногорская О.Л., Федотова Е.П., Ключина Ю.Б., Куропатенко М.В., Пешехонова Ю.В., Желенина Л.А., Костик М.М.

Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики 883

Белых Н.А., Захарова А.В., Кучерявенкова Ю.С., Пизниор И.В., Стежкина Е.В.

Ганглионейрома правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10-11: клиническое наблюдение 894

Яровой М.Д., Резник Е.В., Григорьевская А.С., Завьялова С.А., Маколин О.И., Семенякин И.В.

Дефицит α_1 -антитрипсина у пациента 44 лет 902

Абдулаева Г.Б., Кожевникова М.В., Фоминых Е.В., Вычужанин Д.В., Тертычный А.С., Беленков Ю.Н.

Длительное наблюдение за пациентом с генерализованной формой саркоидоза и моноклональной гаммапатией 909

Юбилей

Яков Нахманович Шойхет. К 85-летию со дня рождения 918

Памяти ученого

Памяти Льва Константиновича Богуша 919

Contents

Editorial

- Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., Efremova A.S., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I.*
Study of the impact of the complex allele [L467F;F508del] on the clinical phenotype of cystic fibrosis: comparing patients with [L467F;F508del]/class I and F508del/class I genotypes 767

Original studies

- Sorokina L.N., Pavlova A.S., Mineev V.N., Trofimov V.I.*
Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with asthma 776
- Ta B.T., Nguyen G.N., Bach Q.T., Pham T.K.N., Nguyen V.D., Nguyen T.D., Nguyen H.C., Dao N.B.*
The changes of serum cytokines according to the level of asthma control. 784
- Levina Iu.A., Trushenko N.V., Volkov A.V., Yudkina N.N., Pershina E.S., Arifullina K.A., Avdeev S.N.*
Clinical features and radiological findings of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis 792
- Ma Q., Tarabrin E.A., Berikkhanov Z.G., Ivanova M.Yu., Khorkova M.A.*
Risk factors for prolonged air leakage after videothoracoscopy: a predictive model 805
- Avdeev S.N., Balykova L.A., Chudinovskikh T.I., Kostina N.E., Selezneva N.M., Kozlov R.S., Gosteva I.V., Zaytsev M.Yu., Taganov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Achverdova O.A., Koryanova K.N., Mishchenko E.S., Zaslavskaya K.Ya., Shcherbakova V.S., Bely P.A.*
Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study 814
- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Fatkhullina I.R., Orlov A.V., Pyaterkina O.G., Protasova T.A., Pshurnikova O.S.*
Study of the efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elxacaftor/ivacaftor (trade name Trilexa®) 832

Reviews

- Karoli N.A.*
Asthma and obesity: capabilities of bariatric surgery 844
- Gosteva T.A., Saraniuk R.V.*
Hereditary skin-pulmonary syndromes 854
- Nazarova A.G., Demchenko A.G., Smirnikhina S.A.*
High-speed videomicroscopic analysis in diagnosis of primary ciliary dyskinesia 866
- Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Zinchenko R.A.*
The new triple CFTR modulator vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (Aliftrik®) and its place in the treatment of cystic fibrosis 875

Clinical cases

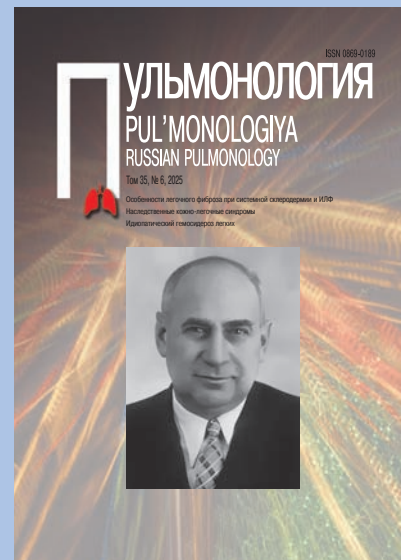
- Kuznetsova A.A., Petrova S.I., Dubko M.F., Grafskaya I.I., Solomatina N.M., Bukovskaya A.A., Pozdnjakova O.F., Krasnogorskaya O.L., Fedotova E.P., Klyukhina Yu.B., Kurupatenko M.V., Peshkhnova Yu.V., Zhelenina L.A., Kostik M.M.*
Idiopathic pulmonary hemosiderosis: challenges of differential diagnosis 883
- Belykh N.A., Zakharova A.V., Kucheryavenko Ju.S., Pisyur I.V., Styazhkina E.V.*
Ganglioneuroma of the right hemithorax with local intradural spread at the TH10-11 level: a clinical case 894
- Iarovoi M.D., Reznik E.V., Grigorievskaya A.S., Zavialova S.A., Makolin O.I., Semeniakin I.V.*
Alpha-1-antitrypsin deficiency in a 44-year-old patient 902
- Abdullayeva G.B., Kozhevnikova M.V., Fominykh E.V., Vychuzhanin D.V., Tertychny A.S., Belenkov Yu.N.*
Long-term follow-up of a patient with generalized sarcoidosis and monoclonal gammopathy 909

Anniversaries

- Yakov N. Shoykhet. To the 85th birthday 918

In memory of the scientist

- Memory of Lev K. Bogush 919



Lev K. Bogush (1905–1994).
Photo portrait
Description see 919th page

Scientific and practical journal PULMONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

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

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PULMONOLOGIYA 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>

PULMONOLOGIYA 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 PULMONOLOGIYA 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 08.12.2025

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

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии 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. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, 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 Phthiology and Pulmonology, Ural State Medical University, 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 Phthiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasilij 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. Shaporova, 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)

Изучение влияния комплексного аллеля [L467F;F508del] на клинический фенотип муковисцидоза: сравнительный анализ пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс

Е.К.Жекайте, А.Ю.Воронкова , Ю.Л.Мельяновская, В.Д.Шерман, А.С.Ефремова, О.А.Шагина, Е.И.Кондратьева

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

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене *CFTR*. Наличие комплексных аллелей может модифицировать клинический фенотип, однако данные о влиянии аллеля [L467F;F508del] ограничены. **Целью** исследования являлось проведение сравнительного анализа клинических проявлений заболевания в двух когортах российских пациентов с МВ в возрасте до 18 лет, различающихся по генотипу *CFTR*: [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование на основе данных Национального регистра пациентов с МВ за 2023 г. В исследование включены пациенты с МВ ($n = 100$) моложе 18 лет, которые были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 22$) — с генотипом [L467F;F508del]/I класс; 2-я ($n = 78$) — с генотипом F508del/I класс. Сравнивались возраст на момент проведения исследования, пол, возраст установления диагноза, доля диагнозов, установленных по результатам неонатального скрининга, наличие мекониевого илеуса в анамнезе, микробный пейзаж дыхательных путей, функция внешнего дыхания (ФВД), нутритивный статус, частота осложнений и проводимая терапия. **Результаты.** Группы были сопоставимы по возрасту, полу, возрасту установления диагноза и результатам неонатального скрининга. Статистически значимых различий показателей ФВД и нутритивного статуса не выявлено. Частота цирроза печени была выше в группе [L467F;F508del]/I класс (22,7 % vs 5,1 %; $p = 0,038$). В этой же группе более частым оказался высеv *Achromobacter spp.* (13,6 % vs 2,6 %; $p = 0,044$). Различий других показателей осложнений не отмечено. **Заключение.** Наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] не приводит к статистически значимым изменениям функции легких и нутритивного статуса по сравнению с F508del/I класс, однако может влиять на микробиологический статус и частоту поражения печени. Благодаря этим результатам подчеркивается значимость молекулярно-генетического уточнения комплексных аллелей *CFTR* при стратификации риска осложнений и планировании персонализированной терапии у детей с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, *CFTR*, комплексный аллель, F508del, L467F, генотип-фенотип, цирроз, микробиологический статус.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках исполнения гранта Российского научного фонда № 22-15-00473-П «Исследование влияния комплексных аллелей гена *CFTR* на функциональную активность хлорного канала для персонализированного подбора таргетной терапии при муковисцидозе (2025–2026)».

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 15.10.18. Участники исследования или их законные представители (если возраст участников моложе 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

Благодарности. Публикация статьи осуществлена при поддержке компании МИК.

© Жекайте Е.К. и соавт., 2025

Для цитирования: Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Шерман В.Д., Ефремова А.С., Шагина О.А., Кондратьева Е.И. Изучение влияния комплексного аллеля [L467F;F508del] на клинический фенотип муковисцидоза: сравнительный анализ пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-767-775

Study of the impact of the complex allele [L467F;F508del] on the clinical phenotype of cystic fibrosis: comparing patients with [L467F;F508del]/class I and F508del/class I genotypes

Elena K. Zhekaite, Anna Yu. Voronkova , Yulia L. Melyanovskaya, Victoria D. Sherman, Anna S. Efremova, Olga A. Shchagina, Elena I. Kondratyeva

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

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease caused by CFTR mutations. The presence of complex alleles can modify the clinical phenotype, but data on the impact of [L467F;F508del] are limited. **The aim** of the study was to compare the clinical manifestations in two cohorts of Russian patients with cystic fibrosis (CF) under 18 years of age with [L467F;F508del]/class I or F508del/class I genotype of CFTR. **Methods.** A single-center retrospective cohort study was conducted using data from the Russian National CF Patient Registry for 2023. The study included 100 patients under 18 years: 22 with the [L467F;F508del]/class I genotype (group 1) and 78 with F508del/class I (group 2). The study compared their age at enrollment, sex, age at diagnosis, proportion of diagnoses established through neonatal screening, history of meconium ileus, airway microbiological profile, lung function, nutritional status, frequency of complications, and ongoing therapy. **Results.** The groups were comparable in terms of age, sex, age at diagnosis, and neonatal screening results. No statistically significant differences were observed in lung function or nutritional status. The frequency of liver cirrhosis was higher in the [L467F;F508del]/class I group (22.7% vs 5.1%; $p = 0.038$). This group also had a higher prevalence of *Achromobacter spp.* colonization (13.6% vs 2.6%; $p = 0.044$). No significant differences were found for other complications. **Conclusion.** The presence of the [L467F;F508del] complex allele does not lead to statistically significant changes in lung function or nutritional status compared to F508del/class I, but may influence the microbiological profile and the frequency of liver involvement. These findings highlight the importance of molecular-genetic characterization of complex CFTR alleles for risk stratification and the planning of personalized therapy in children with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, complex allele, F508del, L467F, genotype-phenotype correlation, cirrhosis, airway microbiology.

Conflict of interests. The authors declared absence of any conflicts of interest.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No.22-15-00473-P “Study of the influence of complex alleles of the CFTR gene on the functional activity of the chloride channel for personalized selection of targeted therapy for cystic fibrosis (2025 – 2026)”.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study and the informed voluntary consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on October 15, 2018. The study participants or their legal representatives (if the participants were under 15 years old) signed the informed voluntary consent.

Acknowledgments. This article was published with the support of MIK company.

© Zhekaite E.K. et al., 2025

For citation: Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Melyanovskaya Yu.L., Sherman V.D., Efremova A.S., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I. Study of the impact of the complex allele [L467F;F508del] on the clinical phenotype of cystic fibrosis: comparing patients with [L467F;F508del]/class I and F508del/class I genotypes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 767–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-767-775

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее распространенных жизнеугрожающих аутосомно-рецессивных заболеваний в популяции европеоидов, вызываемое мутациями в гене *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) [1]. Дисфункция белка CFTR приводит к нарушению транспорта ионов хлора и бикарбоната через эпителиальные мембраны, что обуславливает развитие хронического бронхолегочного процесса, экзокринной панкреатической недостаточности и других системных проявлений заболевания [2].

В настоящее время описаны > 2 000 вариантов мутаций CFTR*, которые традиционно классифицируются по механизму нарушения белка CFTR [3]. Наибольшее клиническое значение имеют т. н. мутации I класса, полностью препятствующие синтезу функционального белка CFTR. К этой категории относятся нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания, крупные делеции и некоторые сплайсинговые дефекты [4]. Для них характерно наиболее тяжелое течение заболевания с ранним дебютом, высоким риском мекониевого илеуса, тяжелым поражением легких, быстрым снижением функции внешнего дыхания (ФВД) и выраженной нутритивной недостаточностью [5].

В европейской и российской популяциях наиболее частой мутацией является F508del (> 50 % пациентов) [6, 7]. Она относится к мутациям II класса и приводит к нарушению созревания и внутриклеточного трафика CFTR-белка. Однако клиническое течение у пациентов с F508del определяется не только самим фактом наличия мутации в гомозиготном состоянии или в сочетании с мутацией I класса, что традиционно ассоциируется с тяжелым фенотипом [4, 5],

но и влиянием дополнительных генетических факторов. К ним относятся как *cis*-комплексные аллели (например, *p*.[Leu467Phe;Phe508del]), изменяющие остаточную функцию CFTR и ответ на модифицирующую терапию [8–11], так и варианты-модификаторы в других генах, участвующих в воспалении и регуляции иммунного ответа [12]. Этими факторами объясняется клиническая вариабельность среди пациентов с одинаковым набором мутаций в гене *CFTR* и подчеркивается необходимость индивидуализированного подхода к интерпретации генотипа и выбору терапии. Среди т. н. комплексных аллелей наиболее распространенным и клинически значимым для российских пациентов является *p*.[Leu467Phe;Phe508del] ([L467F;F508del]) [8–11]. Сам по себе вариант L467F рассматривается как миссенс-мутация с неопределенной или умеренной патогенностью, однако в *cis*-сочетании с F508del он усиливает нарушение созревания и функции CFTR [8, 9]. По данным исследований на клеточных моделях и кишечных органоидах показано, что [L467F;F508del] снижает остаточную активность хлоридного канала и может ограничивать эффективность терапии CFTR-модуляторами, включая тройные комбинации (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у гомозиготных носителей [L467F;F508del] или гетерозиготных носителей в сочетании с вариантами I класса [11, 13]. В российских выборках комплексный аллель [L467F;F508del] выявляется у 8 % гомозигот по F508del, что делает его важным объектом клинико-генетического анализа [14, 15].

Изучение генотип-фенотипических корреляций в когортах пациентов с различными сочетаниями мутаций имеет ключевое значение для ранней диаг-

* <http://genet.sickkids.on.ca/cftr/app>

ностики, стратификации риска и подбора терапии. Сравнение пациентов с генотипами [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс позволяет оценить влияние комплексного аллеля на клинические проявления и течение заболевания при использовании мутации I класса в качестве эталона тяжелого фенотипа, что создает основу для персонализированного подхода к лечению МВ.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа клинических проявлений заболевания в двух когортах российских пациентов с МВ в возрасте до 18 лет, различающихся по генотипу CFTR: [L467F;F508del]/I класс и F508del/I класс.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное когортное исследование на основании данных Национального регистра пациентов с МВ за 2023 г. Формат регистра соответствовал стандартам Европейского регистра больных МВ [6].

Пациенты. В анализ включены пациенты ($n = 100$) с подтвержденным диагнозом МВ (МКБ-10: E84) моложе 18 лет:

- 1-ю группу составили пациенты ($n = 22$; 12 мальчиков) с генотипом [L467F;F508del]/I класс мутаций гена CFTR;
- 2-ю группу составили пациенты ($n = 78$; 38 мальчиков) с генотипом F508del/I класс мутаций гена CFTR.

Оцениваемые показатели. Сравнение проводилось по следующим параметрам:

- возраст на момент проведения исследования;
- возраст установления диагноза;
- доля пациентов с диагнозом, установленным по результатам неонатального скрининга;
- наличие мекониевого илеуса в анамнезе;
- микробный пейзаж дыхательных путей;
- показатели ФВД;
- нутритивный статус;
- осложнения течения МВ (аллергический бронхолегочный аспергиллез, МВ-ассоциированный сахарный диабет, синдром дистальной интестинальной обструкции, псевдо-Барттер синдром, пневмоторакс, кровохарканье, цирроз печени, полипозный синусит);
- проводимая терапия.

Микробиологический статус. Наличие хронической синегнойной инфекции или других грамотрицательных бактерий определялось в соответствии с модифицированными критериями [16].

Нутритивный статус. При оценке нутритивного статуса детей (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле Q_{etelet} (масса тела (кг) / рост (м)²) использовалась система перцентилей в соответствии с возрастными и половыми нормами [17, 18].

Состояние ФВД анализировались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Спирометрия выполнялась у пациентов, спо-

собных выполнить дыхательный маневр в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [19].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Использовались критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных переменных использовали t -критерий Стьюдента (для нормально распределенных данных) или U -критерий Манна–Уитни (при отклонении от нормального распределения). Для сравнения категориальных признаков применялся χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Me возраста обследованных составила 11,0 (6,5–15,4) года в группе [L467F;F508del]/I класс и 8,2 (5,6–12,8) года – в группе F508del/I класс ($p = 0,074$). Средний возраст установления диагноза не различался ($0,8 \pm 2,0$ и $0,7 \pm 1,8$ года соответственно; $p = 0,796$). Доля пациентов, у которых диагноз был установлен на основании неонатального скрининга, была сходной (86,4 и 88,4 %; $p = 0,861$). Мекониевый илеус отмечен у 18,2 % пациентов 1-й группы и 7,7 % – 2-й группы, различия не достигли статистической значимости ($p = 0,093$).

При оценке ФВД (табл. 2) не выявлено статистически значимых различий по значениям ФЖЕЛ и ОФВ₁ как в абсолютных значениях, так и в процентах от должного. Показатели нутритивного статуса (масса тела, рост, ИМТ, перцентили) также не различались между группами ($p > 0,1$).

В структуре осложнений (табл. 3) статистически значимое различие выявлено только по частоте развития цирроза печени: 22,7 % пациентов в группе [L467F;F508del]/I класс vs 5,1 % – в группе F508del/I класс ($p = 0,038$).

В обеих группах доминировал хронический рост *Staphylococcus aureus* (табл. 4). У пациентов с генотипом [L467F;F508del]/I класс чаще встречался хронический высеv *Pseudomonas aeruginosa* (59,1 % vs 34,2 %), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,061$). Достоверное различие получено только в отношении *Achromobacter spp.* (13,6 % vs 2,6 % соответственно; $p = 0,044$).

Большинство пациентов обеих групп получали стандартную базисную терапию, включая ингаляции дорназы альфа, панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, жирорастворимые витамины и кинезитерапию (табл. 5). Статистически значимые различия выявлены по частоте применения ингаляционного маннитола

Таблица 1
Характеристика групп по основным показателям диагностики муковисцидоза
Table 1
Characteristics of groups according to the main diagnostic indicators for cystic fibrosis

Показатель	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Возраст, годы			
M ± SD	10,8 ± 5,8	9,0 ± 4,0	0,074
Me (Q25; Q75)	11,0 (6,5; 15,4)	8,2 (5,6; 12,8)	
Пол, n (%):			
• мальчики	12 (54,5)	38 (48,7)	0,629
• девочки	10 (45,5)	40 (51,3)	
Возраст установления диагноза, годы			
M ± SD	0,8 ± 2,0	0,7 ± 1,8	0,796
Me (Q25; Q75)	0,2 (0,1; 0,4)	0,2 (0,1; 0,4)	
Мекониевый илеус, n (%):			
• нет	18 (81,8)	72 (92,3)	0,093
• хирургическое пособие	4 (18,2)	6 (7,7)	
• консервативная терапия	0 (0,0)	0 (0,0)	
Неонатальный скрининг, n (%):			
• не проводился	2 (9,1)	7 (8,9)	0,861
• да, положительный	19 (86,4)	69 (88, 4)	
• да, отрицательный	0 (0,0)	0 (0,0)	
Проводился, результат неизвестен	1 (4,8)	2 (2,6)	

Примечание: для категориальных переменных анализ проводился с использованием четырехпольной таблицы (χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера). Указанное значение p рассчитано для сравнения наличия или отсутствия признака между группами.

Note: Categorical variables were analyzed using a four-field table (Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test). The reported p value was calculated for comparison of the presence or absence of a characteristic between groups.

Таблица 2
Сравнительная характеристика основных показателей течения муковисцидоза
Table 2
Comparative characteristics of the main indicators of the course of cystic fibrosis

Показатель	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Респираторная функция (M ± SD):			
• ОФВ ₁ , л	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,7	0,605
• ОФВ ₁ , % _{допж.}	95,6 ± 19,4	82,4 ± 23,8	0,152
• ФЖЕЛ, л	2,0 ± 0,7	1,9 ± 0,9	0,738
• ФЖЕЛ, % _{допж.}	95,3 ± 15,1	85,5 ± 20,2	0,168
Нутритивный статус Me (Q25; Q75):			
• Масса тела, %	18,8 (15,6; 30,2)	35,9 (10,6; 63,7)	0,198
• Рост, %	23,0 (9,7; 50,4)	45,8 (13,3; 65,9)	0,166
• ИМТ, %	15,4 (4,5; 23,3)	17,6 (6,2; 49,2)	0,194

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; * – спирометрия проводилась у пациентов, выполняющих дыхательный маневр.

Note: *, spirometry was performed on patients performing a breathing maneuver.

(31,8 % в группе [L467F;F508del]/I класс vs 5,1 % – во 2-й группе; $p = 0,003$) и дорназы альфа (91 % vs 100 %; $p = 0,014$). По другим видам терапии (ингаля-

ционные и системные антибактериальные препараты, бронходилататоры, глюкокортикостероиды) различий не отмечено.

Таблица 3
Сравнительная характеристика осложнений муковисцидоза в изучаемых группах; n (%)

Table 3
Comparative characteristics of complications of cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Осложнения заболевания в отчетном году	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
АБЛА	0 (0,0)	1 (1,3)	0,679
МВ-ассоциированный сахарный диабет (инсулинотерапия)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Пневмоторакс	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Кровохарканье	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Выраженное легочное кровотечение	0 (0,0)	1 (1,3)	0,677
Остеопороз	0 (0,0)	1 (1,3)	0,694
Синдром потери солей (псевдо-Барттер синдром)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Синдром дистальной интестинальной обструкции	0 (0,0)	1 (1,3)	0,681
Цирроз печени	5 (22,7)	4 (5,1)	0,038
Полипозный синусит	11 (50,0)	22 (28,2)	0,222

Примечание: АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; МВ – муковисцидоз.

Таблица 4
Сравнительная характеристика микробиологического статуса пациентов с муковисцидозом в изучаемых группах; n (%)

Table 4
Comparative characteristics of the microbiological status of patients with cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Микробиологический статус	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Хронический рост:			
• MSSA	15 (68,2)	60 (76,9)	0,510
• MRSA	0 (0,0)	2 (2,6)	0,554
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (59,1)	26 (34,2)	0,061
• <i>Burkholderia cepacia complex</i>	1 (4,5)	2 (2,6)	0,363
• <i>Achromobacter species</i>	3 (13,6)	2 (2,6)	0,044
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (4,5)	4 (5,1)	0,744
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0,0)	4 (5,1)	0,394
<i>Escherichia coli</i>	0 (0,0)	5 (6,4)	0,338

Примечание: MSSA (*Methicillin susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ 2 групп российских пациентов с МВ моложе 18 лет – носителей комплексного аллеля [L467F;F508del] в сочетании с мутацией I класса и пациентов с генотипом F508del/I класс. Таким образом, обе исследуемые когорты представляли собой носителей F508del в комбинации с мутацией I класса CFTR, а различие между ними заключалось в наличии или отсутствии комплексного аллеля. Это позволяет рассматривать результаты в контексте фенотипических различий между носителями «тяжелого» генотипа и оценивать потенциальное модифицирующее влияние комплексного аллеля.

Основные показатели клинического течения заболевания (ФВД, нутритивный статус, частота осложнений) оказались сопоставимы между группами. Эти

данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, где указывается, что наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] не приводит к более тяжелому клиническому фенотипу по сравнению с гомозиготами F508del [8, 10].

В когорте пациентов с [L467F;F508del]/I класс статистически чаще выявлялся хронический высев *Achromobacter spp.* Этот патоген рассматривается как особо значимый у пациентов с МВ, особенно в подростковом и взрослом возрасте, и ассоциируется с хроническим воспалением дыхательных путей и неблагоприятным прогнозом [20]. По данным российских исследований также подтверждается высокое видовое и клональное разнообразие *Achromobacter spp.* у пациентов с МВ, что усложняет антибактериальную терапию [21]. Таким образом, можно предположить, что генотипические особенности [L467F;F508del] мо-

Таблица 5

Сравнительная характеристика получаемой терапии пациентов с муковисцидозом в изучаемых группах; n (%)

Table 5

Comparative characteristics of the ongoing therapy of patients with cystic fibrosis in the study groups; n (%)

Терапия в отчетном году	L467F;F508del/I класс 1-я группа (n = 22)	F508del/I класс 2-я группа (n = 78)	p
Гипертонический раствор натрия хлорида для ингаляций	15 (68,2)	62 (79,5)	0,370
Маннитол ингаляционный	7 (31,8)	4 (5,1)	0,003
Антибактериальные препараты ингаляционные	10 (45,4)	23 (29,5)	0,242
Антибактериальные препараты внутривенные	12 (54,5)	32 (41,0)	0,400
Антибактериальные препараты таблетированные	10 (45,4)	55 (70,4)	0,071
Бронходилататоры ингаляционные короткого действия	8 (36,4)	19 (24,3)	0,326
Бронходилататоры ингаляционные длительного действия	2 (9,1)	9 (11,5)	0,651
Стероиды ингаляционные	0 (0,0)	8 (10,3)	0,227
Стероиды пероральные	0 (0,0)	2 (2,6)	0,559
Дорназа альфа в ингаляциях	20 (91)	78 (100,0)	0,014
Азитромицин в субингибирующих дозировках	2 (9,1)	9 (11,5)	0,697
Урсодезоксихолевая кислота	22 (100)	74 (94,9)	0,404
Панкреатин	20 (91)	75 (96,2)	0,531
Ингибиторы протонной помпы	2 (9,1)	10 (12,8)	0,842
Жирорастворимые витамины	20 (91)	76 (97,4)	0,148
Кинезитерапия	17 (77,2)	62 (79,5)	0,546
Кислородотерапия	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Неинвазивная вентиляция легких	0 (0,0)	0 (0,0)	-

гут способствовать формированию специфического микробного пейзажа. Однако роль генотипа в предрасположенности к колонизации остается неясной, требуется дальнейшее изучение.

Отдельного внимания заслуживают различия в частоте поражения печени: у пациентов с [L467F;F508del]/I класс чаще диагностировался цирроз печени. Хотя прямых исследований, связывающих данный комплексный аллель с гепатобилиарными проявлениями при МВ, нет, известно, что более тяжелые и комбинированные мутации CFTR ассоциированы с повышенным риском билиарной дисфункции и цирроза [22–24]. Вероятно, это отражает кумулятивное влияние снижения функции CFTR и неблагоприятных факторов течения болезни.

Подчеркивается, что постепенно накапливаются данные о влиянии комплексных аллелей на эффективность модифицирующей терапии. По данным исследований *ex vivo* показано, что у носителей [L467F;F508del] наблюдается крайне низкий уровень остаточной функции CFTR, а ответ на стандартные модуляторы (ивакафтор, комбинации лумакафтор / ивакафтор, тезакафтор / ивакафтор) минимален [8, 10, 11, 14]. Более того, продемонстрирована ограниченная эффективность в клеточных моделях даже тройной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор [13], что делает популяцию пациентов с L467F;F508del/I класс уязвимой, при этом подчеркивается необходимость изучения генетических и средовых факторов, модифицирующих клинический

фенотип заболевания, а также поиска новых терапевтических стратегий.

Благодаря полученным данным подтверждено, что наличие комплексного аллеля [L467F;F508del] может оказывать влияние на отдельные характеристики микробиологической картины и органных проявлений, но не приводит к статистически значимым различиям в основных клинических показателях течения заболевания.

Ограничение исследования. Ограничением исследования является небольшая выборка пациентов с комплексным аллелем, что снижает статистическую мощность и может скрывать умеренные различия. Кроме того, ретроспективный дизайн не позволяет полностью оценить динамику течения заболевания и эффект терапии.

Несмотря на это, полученные данные согласуются с результатами других исследований, при этом подтверждается необходимость дальнейшего изучения клинической роли комплексных аллелей CFTR.

Заключение

По результатам исследования показано, что у детей с МВ и генотипом L467F;F508del/I класс клиническое течение заболевания в целом сопоставимо с таковым у пациентов с генотипом F508del/I класс, однако выявлены значимые различия по частоте развития цирроза печени и микробиологическому статусу. Указывается на возможную модифицирующую роль

комплексного аллеля в формировании фенотипа заболевания.

Подчеркивается важность молекулярно-генетического уточнения комплексных аллелей при диагностике МВ, а также необходимость учета подобных вариантов при стратификации риска осложнений и планировании терапии. В условиях внедрения новых схем таргетной терапии пациенты с комплексными аллелями представляют особую клиническую группу лиц, которым требуется индивидуализированный подход.

Литература

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Bobadilla J.L., Macek M. Jr, Fine J.P., Farrell P.M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 2002; 19 (6): 575–606. DOI: 10.1002/humu.10041.
- De Boeck K., Amaral M.D. Classification of CFTR mutation classes — authors' reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Highlights report 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/Highlights_Report_2023_vs1.1_ECFSR_20250508.pdf [Accessed: September 23, 2025].
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023. М.: Медпрактика-М, 2025. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/391523469_Registry_of_Patients_with_Cystic_Fibrosis_in_the_Russian_Federation_2023
- Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics.* 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.
- Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A. et al. The effect of complex alleles of the CFTR gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 114. DOI: 10.3390/ijms25010114.
- Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the CFTR gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
- Corvol H., Blackman S.M., Boëlle P.Y. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8382. DOI: 10.1038/ncomms9382.
- Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant CFTR by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: the value of the ex vivo nasal epithelial model to address personalized therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.
- Melyanovskaya Y., Kondratyeva E., Efremova A. et al. P030. Clinical and genetic characteristics of carriers of complex alleles of the CFTR gene. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(24)00338-2.
- Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
- Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
- Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (3): 557–577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). Взрослые, дети. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2?ysclid=mjwhxknnmi49804761
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Bhowmik N., Stubbendieck R.M. *Achromobacter* spp.: emerging pathogens in the cystic fibrosis lung. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (4): e1013067. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013067.
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чаплин А.В. и др. Геномные характеристики штаммов *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с муковисцидозом в России. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2021; 23 (3): 220–225. DOI: 10.36488/стас.2021.3.220-225.
- Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 146–151. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000432.
- Stonebraker J.R., Ooi C.Y., Pace R.G. et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (8): 1207–1215.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.038.
- Eldredge J.A., Oliver M.R., Ooi C.Y. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. *Paediatr. Respir. Rev.* 2024; 50: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2023.12.005.

Поступила: 25.09.25
Принята к печати: 10.11.25

References

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M. et al. Cystic fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15010. DOI: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Bobadilla J.L., Macek M. Jr, Fine J.P., Farrell P.M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat.* 2002; 19 (6): 575–606. DOI: 10.1002/humu.10041.
- De Boeck K., Amaral M.D. Classification of CFTR mutation classes — authors' reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Highlights report 2023. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/Highlights_Report_2023_vs1.1_ECFSR_20250508.pdf [Accessed: September 23, 2025].
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Y., Kondratyeva E.I. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2023]. Moscow: Medpraktika-M, 2025. Available at: https://www.researchgate.net/publication/391523469_Registry_of_Patients_with_Cystic_Fibrosis_in_the_Russian_Federation_2023 (in Russian).
- Kondratyeva E., Efremova A., Melyanovskaya Y. et al. Evaluation of the complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR allele in the intestinal organoids model: implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10377. DOI: 10.3390/ijms231810377.
- Petrova N.V., Kashirskaya N.Y., Vasilyeva T.A. et al. High frequency of complex CFTR alleles associated with c.1521_1523delCTT (F508del) in Russian cystic fibrosis patients. *BMC Genomics.* 2022; 23 (1): 252. DOI: 10.1186/s12864-022-08466-z.

10. Krasnova M., Efremova A., Bukhonin A. et al. The effect of complex alleles of the *CFTR* gene on the clinical manifestations of cystic fibrosis and the effectiveness of targeted therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 114. DOI: 10.3390/ijms25010114.
11. Efremova A., Melyanovskaya Y., Krasnova M. et al. Estimation of chloride channel residual function and assessment of targeted drugs efficiency in the presence of a complex allele [L467F;F508del] in the *CFTR* gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (19): 10424. DOI: 10.3390/ijms251910424.
12. Corvol H., Blackman S.M., Boëlle P.Y. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat. Commun.* 2015; 6: 8382. DOI: 10.1038/ncomms9382.
13. Sondo E., Cresta F., Pastorino C. et al. The L467F-F508del complex allele hampers pharmacological rescue of mutant *CFTR* by elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis patients: the value of the ex vivo nasal epithelial model to address personalized therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (6): 3175. DOI: 10.3390/ijms23063175.
14. Melyanovskaya Y., Kondratyeva E., Efremova A. et al. P030. Clinical and genetic characteristics of carriers of complex alleles of the *CFTR* gene. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(24)00338-2.
15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a *CFTR* modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–5138. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00141-8.
17. Turck D., Braegger C.P., Colombo C. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (3): 557–577. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.03.004.
18. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis). Adults, children]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2?ysclid=mfwfhxkn-nmi49804761 (in Russian).
19. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update: an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
20. Bhowmik N., Stubbendieck R.M. *Achromobacter* spp.: emerging pathogens in the cystic fibrosis lung. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (4): e1013067. DOI: 10.1371/journal.ppat.1013067.
21. Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Chaplin A.V. et al. [Genomic properties in *Achromobacter* spp. strains from cystic fibrosis patients in Russia]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya.* 2021; 23 (3): 220–225. DOI: 10.36488/cmac.2021.3.220-225 (in Russian).
22. Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (3): 146–151. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000432.
23. Stonebraker J.R., Ooi C.Y., Pace R.G. et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (8): 1207–1215.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.038.
24. Eldredge J.A., Oliver M.R., Ooi C.Y. Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) modulators. *Paediatr. Respir. Rev.* 2024; 50: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2023.12.005.

Received: September 25, 2025

Accepted for publication: November 10, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Жекайте Елена Кястугисовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Мельяновская Юлия Леонидовна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-код: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Victoria D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Ефремова Анна Сергеевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-код: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Stem Cell Genetics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (SPIN-code: 6006-8355; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Щагина Ольга Анатольевна – д. м. н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Associate Professor, Department of Molecular Genetics and Bioinformatics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Feder-

ation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

cidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases at the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — подготовка на этапе внесения данных пациентов
Воронкова А.Ю. — сбор данных и их интерпретация, оформление таблиц
Мельяновская Ю.Л. — статистическая обработка материала
Шерман В.Д. — интерпретация результатов, написание рукописи
Ефремова А.С. — редактирование рукописи
Шагина О.А. — интерпретация полученных результатов
Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, руководство на всех этапах выполнения работы, редактирование рукописи
 Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — preparation at the stage of patient data entry
Voronkova A.Yu. — data collection and interpretation, preparation of the tables
Melyanovskaya Yu.L. — statistical analysis
Sherman V.D. — data interpretation, manuscript writing
Efremova A.S. — manuscript editing
Shchagina O.A. — interpretation of the obtained results
Kondratyeva E.I. — study concept and design, supervision at all stages of the work, manuscript editing
 All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой

Л.Н.Сорокина, А.С.Павлова , В.Н.Минеев, В.И.Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Сигнальный путь рецептора к конечным продуктам гликирования (RAGE) участвует в патогенезе широкого круга заболеваний, в т. ч. не связанных с нарушениями углеводного обмена. Известно, что растворимая форма рецептора к конечным продуктам гликирования (sRAGE) часто рассматривается как ловушка для лигандов RAGE, препятствующая передаче сигнала внутрь клетки и реализации биологических эффектов в разных типах клеток. К настоящему времени накоплены данные о возможной роли RAGE в патогенезе бронхиальной астмы (БА). **Целью** исследования являлось установление особенностей уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с группами пациентов с сочетанием БА и сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2), СД2, а также лицами контрольной группы. **Материалы и методы.** Выделены группы пациентов с БА ($n = 20$), СД2 ($n = 17$), сочетанием БА и СД2 ($n = 14$) и контрольная группа ($n = 21$). Определение уровня гликированного гемоглобина осуществлялась методом иммуноингибирования. Для оценки уровней sRAGE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) проводились спирометрия с бронходилатационным тестом, бодиплетизмометрия, оценка диффузионной способности легких при задержке дыхания, оценка кислотно-основного состояния и газов крови. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 26.0). **Результаты.** У пациентов с аллергической БА отмечались значимо ($p < 0,001$) более низкие уровни sRAGE по сравнению с неаллергической БА и контрольной группой, группой пациентов с сочетанием БА и СД2, а также группой пациентов с СД2. Среди пациентов с БА отмечалась достоверная отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и IL-4. Противоположные по знаку статистически значимые корреляционные связи между уровнями sRAGE и IFN- γ выявлялись в группах пациентов с БА и сочетанием БА и СД2. Продемонстрированы достоверные корреляционные связи между уровнем sRAGE и показателями бронхолегочной функции. **Заключение.** По результатам исследования показаны более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению с неаллергическим и практически здоровыми лицами, наличие значимых корреляционных связей между sRAGE и показателями ФВД.

Ключевые слова: бронхиальная астма, растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования (sRAGE).

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Одним из критериев включения в исследование являлось наличие подписанного информированного добровольного согласия.

© Сорокина Л.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Павлова А.С., Минеев В.Н., Трофимов В.И. Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 776–783. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783

Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with asthma

Lada N. Sorokina, Anastasiia S. Pavlova , Valery N. Mineev, Vasilij I. Trofimov

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

Abstract

The Receptor for Advanced Glycation end Products (RAGE) is involved in the pathogenesis of a wide range of diseases, including those unrelated to disorders of carbohydrate metabolism. The soluble Receptor for Advanced Glycation end Products (sRAGE) is often considered as a decoy for RAGE ligands, thus preventing signal transmission into the cell and the realization of biological effects in different cell types. Research data has been accumulated about the possible role of RAGE in the pathogenesis of asthma. **The aim** was to look into sRAGE levels in patients with asthma compared with groups with a combination of asthma and type 2 diabetes mellitus (DM2), DM2 only, as well as the control group. **Methods.** There were a group of patients with asthma ($n = 20$), a group with DM2 ($n = 17$), a group with a combination of asthma and DM2 ($n = 14$), and a control group ($n = 21$). The level of glycated hemoglobin was determined by the method of immunoinhibition. Enzyme immunoassay was used to assess the levels of sRAGE, IL-4, and IFN- γ in blood serum. Pulmonary function tests included spirometry with a bronchodilation test, body plethysmometry, assessment of the diffusion capacity of the lungs during respiratory retention, assessment of the acid-base state and blood gases. Statistical data processing was performed using SPSS software for Windows (version 26.0). **Results.** Patients with allergic asthma had significantly lower ($p < 0.001$) sRAGE levels compared with non-allergic asthma, the control group, the group with a combination of asthma and DM2, as well as the group of patients with DM2. There was a significant negative correlation between sRAGE and IL-4 levels in patients with asthma. Statistically significant inverse correlations between the levels of sRAGE and IFN- γ were revealed in patients with asthma and patients with a combination of asthma and

DM2. Significant correlations between the level of sRAGE and indicators of bronchopulmonary function have been demonstrated. **Conclusion.** The results of this study showed lower levels of sRAGE in patients with allergic asthma compared with nonallergic asthma and control group, the presence of significant correlations between sRAGE and indicators of pulmonary function tests.

Key words: asthma, soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (sRAGE).

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

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki World Medical Association's Declaration. One of the inclusion criteria was a signed informed consent.

© Sorokina L.N. et al., 2025

For citation: Sorokina L.N., Pavlova A.S., Mineev V.N., Trofimov V.I. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 776–783 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783

Сигнальный путь рецептора к конечным продуктам гликирования (*the Receptor for Advanced Glycation end Products* – RAGE) участвует в патогенезе воспалительных, инфекционных, сердечно-сосудистых, неврологических и аутоиммунных заболеваний, метаболических расстройств, заболеваний легких [1], что обуславливает актуальность изучения RAGE в разных областях медицины в качестве возможной терапевтической мишени.

Сигнализации RAGE при бронхиальной астме (БА) посвящен ряд работ [2, 3]. Известно, что растворимая форма рецептора к конечным продуктам гликирования (*soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts* – sRAGE) может играть роль ловушки для лигандов RAGE, которая блокирует связывание с мембранной формой рецептора и таким образом препятствует развитию его эффектов в разных типах клеток [4].

Целью исследования являлось установление особенностей уровней sRAGE у пациентов с БА по сравнению с группами с сочетанием БА и сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД2), пациентов с СД2, а также контрольной группой.

Материалы и методы

Пациенты ($n = 73$), включенные в исследование, были распределены на 4 группы:

- БА ($n = 20$);
- СД2 ($n = 17$);
- сочетание БА и СД2 ($n = 14$);
- контрольная группа ($n = 21$).

Все участники обследованы специалистами Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России).

Критерии включения в исследование:

- возраст 18–75 лет;
- диагнозы БА, СД2, установленные в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [5, 6];
- наличие подписанного информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- сопутствующее заболевание респираторной системы (хроническая обструктивная болезнь легких,

пневмония, спонтанный пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и т. п.);

- острая респираторная инфекция;
- беременность, лактация;
- декомпенсированная сопутствующая соматическая патология;
- онкологические и аутоиммунные заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Распределение пациентов с БА на подгруппы аллергического и неаллергического вариантов заболевания осуществлялся на основании учета клинико-анамнестических данных (аллергологический анамнез, наследственность), результатов лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мокроты, уровень общего иммуноглобулина (Ig) E, а также аллергологического обследования).

Для пациентов с аллергическим вариантом БА были характерны следующие особенности заболевания:

- дебют в детском или молодом возрасте;
- наличие отягощенного аллергологического анамнеза или наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям;
- превалирующий эозинофильный тип воспаления.

Неаллергический вариант у пациентов с БА не был ассоциирован с аллергией и был представлен инфекционно-зависимым, нервно-психическим и аспириновым клинико-патогенетическим вариантами, а также их сочетанием.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Аллергический вариант в группе БА отмечен у 12 (60,0 %), неаллергический – 8 (40,0 %) пациентов, в группе лиц с сочетанием БА и СД2 пациенты с аллергическим вариантом БА не выявлены.

Распределение по видам сенсибилизации у пациентов с аллергическим вариантом БА было следующим:

- бытовая сенсибилизация – 9 (75,0 %);
- эпидермальная – 4 (33,3 %);
- пылевая – 6 (50,0 %);
- лекарственная непереносимость – 2 (16,7 %) пациента.

Пищевая сенсибилизация в группе пациентов с БА не встречалась. Моновалентная сенсибилизация отмечена у 5 (41,7 %) пациентов, поливалентная – у 7 (58,3 %).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
General characteristics of patients

Признак	Контрольная группа	БА	СД2	БА + СД2
Возраст, годы	27,9 ± 1,3	45 ± 4,6	66,2 ± 1,8	65,9 ± 2,0
Длительность СД2, годы	-	-	5,5 ± 1,4	5,7 ± 1,1
Длительность БА, годы	-	3,0 (0,5–17,0)	-	3,0 (1,0–12,0)
Индекс массы тела, кг / м ²	25,4 ± 1,3	25,6 ± 0,9	33,8 ± 1,6	32,1 ± 1,6

Примечание: БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

В группе неаллергической БА распределение по клинико-патогенетическим вариантам было следующим:

- инфекционно-зависимый – 7 (87,5 %);
- нервно-психический – 3 (37,5 %) пациента.

Больные с сочетанием БА и СД2 были распределены по клинико-патогенетическим вариантам следующим образом:

- инфекционно-зависимый вариант – 12 (85,7 %);
- нервно-психический – 5 (35,7 %);
- аспириновый – 1 (7,1 %) пациент.

Контрольную группу составили практически здоровые лица без хронических и острых заболеваний, перенесенных за 1 мес. до исследования.

Оценка гликированного гемоглобина осуществлялась методом иммуноингибирования. Иммуноферментный анализ использовался для определения уровней sRAGE (набор *FineTest*, Китай), интерлейкина (IL)-4 и интерферона (IFN)- γ (тест-системы ООО «Цитокин», Россия).

При комплексном исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) проводились спирометрия с бронходилатационным тестом (*MasterScreen* SN5112116, *CareFusion* 234 GmbH, Германия), бодиплетизмометрия с оценкой диффузионной способности легких легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) при задержке дыхания (*MasterScreen Body/Diff*, *CareFusion* 234 GmbH, Германия).

Показатели кислотно-основного состояния и газов крови определялись с использованием радиометра BMS-Mk2 *Blood Micro*.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения осуществлялась при помощи теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения применялась параметрическая статистика: M (среднее) ± σ ; при распределении, отличающемся

от нормального, применялась непараметрическая статистика: медиана (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена. Непараметрическое сравнение 2 независимых выборок проводилось посредством U-критерия Уилкоксона – Манна–Уитни, ≥ 3 – критерия Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни sRAGE в исследуемых группах приведены в табл. 2. Наиболее низкие уровни sRAGE отмечались среди пациентов с БА, наиболее высокие – в группе с сочетанием БА и СД2. При проведении анализа между группами статистическая значимость выявлялась между группами БА и СД2 ($p = 0,45$) и была близка к статистически значимой между группами БА и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,05$).

При анализе в подгруппах пациентов с БА с учетом фенотипа были выявлены следующие закономерности: у пациентов с аллергической БА отмечались значимо ($p < 0,001$) более низкие уровни sRAGE ($88,0 \pm 17,6$ пг / мл; $n = 12$) по сравнению с неаллергической БА ($401 \pm 80,1$ мг / мл; $n = 8$). При дальнейшем анализе были выявлены статистически значимо более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергической БА по сравнению с контрольной группой ($p = 0,043$) и пациентами с сочетанием БА и СД2 ($p = 0,003$), а также СД2 ($p = 0,001$).

В то же время уровень sRAGE у пациентов с неаллергической БА статистически значимо не различался по сравнению с другими группами ($p = 0,389$ – при сравнении с контрольной группой; $p = 0,636$ – при сравнении с группой СД2).

Следует отметить, что в группе с сочетанием БА и СД2 практически не встречался аллергический вариант БА. Среди пациентов с неаллергическим вари-

Таблица 2
Уровень sRAGE в группах; пг / мл
Table 2
sRAGE levels in different groups; pg/ml

Контрольная группа	БА	СД2	БА + СД2	p
217,9 ± 28,7	213,0 ± 47,9	384,9 ± 54,8	406,9 ± 68,6	0,008

Примечание: sRAGE (*soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts*) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

антом БА без СД2 статистически значимых различий уровней sRAGE по сравнению с группой пациентов с сочетанием БА и СД2 ($p = 0,897$) не выявлено. Кроме того, по уровню sRAGE показатели у пациентов с сочетанием БА и СД2 значимо не отличались от таковых в группе пациентов с СД2 ($p = 0,829$).

В целом при анализе данных пациентов всех групп показано, что у лиц с СД2 отмечались ($p = 0,001$) более высокие уровни sRAGE ($383,5 \pm 42$ пг / мл) по сравнению с больными без СД2 ($219 \pm 28,4$ пг / мл). В выборке пациентов с СД2 преобладали больные с достигнутыми целевыми значениями гликированного гемоглобина. Значимых различий уровня sRAGE между пациентами с нормальным и повышенным значением гликированного гемоглобина в группах пациентов с СД2 ($p = 0,648$) и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,383$) также не выявлено.

Различий по уровню sRAGE между мужчинами и женщинами ($p = 0,247$), в т. ч. при анализе показателей в обследованных в группах, среди всех пациентов не выявлено. При анализе данных всех пациентов определялась значимая корреляция между уровнем sRAGE и индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,289$; $p = 0,020$) и возрастом ($r = 0,316$; $p = 0,010$).

При более детальном анализе значимая корреляция уровня sRAGE с ИМТ не подтвердилась ни в од-

ной из групп. Однако при анализе по группам значимая корреляционная связь между уровнями sRAGE и возрастом подтвердилась только в группе пациентов с БА без СД2 ($r = 0,446$; $p = 0,049$).

Результаты определения уровня sRAGE среди пациентов с БА отображены в табл. 3.

В обеих группах пациентов с БА отмечалась тенденция к снижению уровней sRAGE с утяжелением течения БА (см. табл. 3), однако эта зависимость не достигала статической значимости. В группах пациентов с БА и сочетанием БА и СД2 уровни sRAGE не различались в зависимости фазы течения БА ($p = 0,165$ и $p = 0,648$ соответственно).

При сравнении всех пациентов с БА в подгруппах с разной степенью тяжести отмечалась тенденция к более высоким значениям sRAGE среди больных с сочетанием БА и СД2 по сравнению с пациентами без СД2, однако статистически значимые различия выявлены только среди пациентов с БА средней степени тяжести.

Также проводился корреляционный анализ между уровнями sRAGE и уровнями цитокинов в сыворотке крови (IL-4 и IFN- γ), результаты которого отображены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, среди пациентов с БА отмечалась достоверная отрицательная корреляция

Таблица 3
Уровень sRAGE в зависимости от течения бронхиальной астмы

Table 3
sRAGE levels depending on the course of asthma

Параметр	БА	БА + СД2	p
Степень тяжести:			
• легкая	176,3 (88,2–412,1)	478,4 (188,1–681,9)	0,106
• средняя	137,9 (49,2–220,1)	547,8 (421,9–745,0)	0,010
• тяжелая	109,5 (67,2–712,7)	226,8 (103,6–268,3)	0,686
p	0,712	0,059	
Фаза:			
• вне обострения	81,3 (8,4–120,9)	478,4 (322,3–681,9)	0,016
• обострение	132,8 (62,2–220,1)	384,9 (199,4–562,8)	0,070
p	0,165	0,648	

Примечание: sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 4
Корреляционный анализ уровня sRAGE с уровнями IL-4 и IFN- γ

Table 4
Correlation analysis of sRAGE levels with IL-4 and IFN- γ levels

Показатель	БА	БА + СД2	СД2
IL-4, пг / мл	$r = -0,975$	$r = 0,012$	$r = -0,523$
	$p = 0,005$	$p = 0,978$	$p = 0,079$
	$n = 5$	$n = 8$	$n = 12$
IFN- γ , пг / мл	$r = -0,894$	$r = 0,764$	$r = 0,191$
	$p = 0,041$	$p = 0,027$	$p = 0,513$
	$n = 5$	$n = 8$	$n = 14$

Примечание: IL (interleukin) – интерлейкин; IFN (interferon) – интерферон; sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

между уровнями sRAGE и IL-4 ($p = 0,005$), которая не выявлялась в других группах. Противоположные по знаку статистически значимые корреляционные связи между уровнями sRAGE и IFN- γ выявлялись в группах пациентов с БА ($p = 0,041$) и сочетанием БА и СД2 ($p = 0,027$).

Результаты корреляционного анализа между уровнями sRAGE и показателями бронхолегочной функции приведены в табл. 5, где отмечены корреляционные связи, имеющие статистическую значимость.

Как следует из табл. 5, среди пациентов разных групп были выявлены достоверные корреляционные связи. Так, в контрольной группе отмечались значимые положительные корреляционные связи между уровнями sRAGE и показателями удельной проводимости ($S_{\text{ав}}$) и отрицательные – с показателями сопротивления дыхательных путей ($R_{\text{ав}}$).

Однако у пациентов с СД2 отмечалась противоположная тенденция: значимые отрицательные корреляционные связи между уровнями sRAGE и $S_{\text{ав}}$ и положительные – с $R_{\text{ав}}$. Кроме того, у пациентов с СД2 выявлялись достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнями sRAGE и такими объемными показателями, как функциональная остаточная емкость ($p = 0,043$) и резервный объем выдоха ($p = 0,026$).

Показатели прироста общей емкости легких (ОЕЛ) в группах пациентов без СД2 имели положительную направленность корреляционной связи с уровнем sRAGE, а в группах пациентов с СД2 – отрицатель-

ную, причем достоверную – в группе лиц с сочетанием БА и СД2, в то время как прирост максимальной объемной скорости на уровне 75 % от форсированной жизненной емкости легких (МОС₇₅), напротив, имел положительную направленность корреляционной связи с уровнем sRAGE у пациентов с СД2 по сравнению с больными без СД2.

Показана достоверная отрицательная корреляционная связь ($p = 0,005$) рН с уровнем sRAGE среди пациентов с сочетанием БА и СД2. В целом отмечалась отрицательная направленность данной связи во всех группах, кроме контрольной. Выявлена отрицательная корреляционная связь ($p = 0,049$) между уровнем sRAGE и парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) в группе пациентов с БА.

При дальнейшем анализе в группах пациентов с БА и СД определялись достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем sRAGE и DL_{CO} , а также объемом альвеолярной вентиляции (VA).

Обсуждение

В мировых литературных источниках исследований уровней sRAGE у пациентов с БА мало, а среди пациентов с сочетанием БА и СД2 они и вовсе отсутствуют.

Механизмы, посредством которых RAGE может участвовать в патогенезе БА, достаточно многогранны. В качестве лигандов могут выступать различные вещества (HMGB1, S100A, белки теплового шока и другие) [7], а в качестве эффекторных клеток –

Таблица 5
Корреляционный анализ уровня sRAGE с показателями функции внешнего дыхания

Table 5
Correlation analysis of sRAGE levels with respiratory function parameters

Показатель	r			
	контрольная группа	БА	БА + СД2	СД2
ПОС _{выд.} после пробы с бронхолитическим препаратом, л / с	0,532*	0,153	0,343	-0,189
ФОЕ после пробы с бронхолитическим препаратом, л	-0,210	0,258	0,168	-0,618*
РО _{выд.} после пробы с бронхолитическим препаратом, л	-0,322	-0,051	0,175	-0,613*
$R_{\text{ав}}$ до пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,785*	-0,070	-0,378	0,273
$R_{\text{ав}}$ после пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,396	-0,249	-0,280	0,864*
$R_{\text{ав выд.}}$ до пробы с бронхолитическим препаратом, см вод. ст. / л / с	-0,580*	0,016	-0,441	0,709*
$S_{\text{ав}}$ до пробы с бронхолитическим препаратом, л / см вод. ст. / л / с / л / с	0,734*	-0,032	0,119	-0,155
$S_{\text{ав}}$ после пробы с бронхолитическим препаратом, л / см вод. ст. / л / с / л / с	0,322	0,186	0,049	-0,636*
Прирост МОС _{75 выд.} , %	-0,561*	-0,319	0,105	0,086
Прирост ОЕЛ, %	0,231	0,051	-0,636*	-0,573
рН до пробы с бронхолитическим препаратом	0,231	-0,075	-0,750*	-0,590
DL_{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	0,049	0,032	-0,050	-0,738*
$DL_{\text{тб}}$, мл / мин / мм рт. ст.	0,606	-0,900*	0,321	-0,354
VA, % _{доп.}	-0,385	-0,600*	-0,083	0,071
VA, л	-0,084	-0,296	0,067	-0,857*

Примечание: sRAGE (soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования; БА – бронхиальная астма; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ПОС – пиковая объемная скорость; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; РО – резервный объем; $R_{\text{ав}}$ – сопротивление дыхательных путей; $S_{\text{ав}}$ – проводимость дыхательных путей; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; $DL_{\text{тб}}$ – диффузионная способность легких, скорректированная по гемоглобину; рН – водородный показатель; VA – объем альвеолярной вентиляции; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0,05$.

эозинофилы, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки, лимфоциты, макрофаги [2, 8]. В целом активация RAGE может приводить к гиперреактивности дыхательных путей, гиперсекреции слизи, ремоделированию дыхательных путей, эозинофильному воспалению [9], согласно некоторым данным – также к нейтрофильному воспалению [8, 10]. Представляются значимыми и процессы гликирования в отношении как структурных, так и функциональных изменений бронхолегочной системы [11].

Известно, что растворимая форма sRAGE может блокировать сигнализацию RAGE путем связывания лиганда и блокирования передачи сигнала внутрь клетки [2].

Полученные результаты согласуются с публикациями, свидетельствующими о снижении уровней sRAGE у пациентов с БА [7, 12]. Однако следует отметить, что в разных исследованиях показано, что sRAGE может включать разные изоформы рецептора – образовавшиеся в результате альтернативного сплайсинга или протеолитического расщепления мембранной формы рецептора [13].

Ранее по результатам исследований, проведенных сотрудниками кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «ПСП-БГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, рассматривалась концепция БА как мембранорецепторной патологии [14]. Зарубежные данные также свидетельствуют о более низкой встречаемости БА у пациентов с СД 1-го типа, что связывается с разными типами иммунологического ответа (Th1 и Th2) [15]. В то же время взаимовлияние БА и СД2 продолжает изучаться в разных аспектах.

По результатам ряда работ продемонстрирована связь уровней sRAGE с уровнем контроля над БА, а также фазой течения [16]. Согласно полученным данным, среди пациентов с БА уровни sRAGE не различались в зависимости от степени тяжести и фазы течения БА.

В исследовании *M. Y. El-Seify et al.* более низкие уровни sRAGE отмечались у пациентов с преобладанием нейтрофильного воспаления (по данным анализа мокроты), а также определялась отрицательная корреляция между уровнями sRAGE и количеством эозинофилов и общим IgE [17]. По данным других работ в бронхиальном дереве у детей с БА в группе с высоким уровнем sRAGE в бронхоальвеолярной жидкости определялись более низкие уровни эозинофилов и IgE в сыворотке крови [18]. Это может согласовываться с полученными данными о более низких уровнях sRAGE у пациентов с аллергической БА по сравнению с неаллергической.

В данном контексте интерес представляет выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-4 и уровнем sRAGE, поскольку, как известно, IL-4 является одним из ключевых медиаторов Т2-типа БА, в то время как у пациентов с сочетанием БА и СД2 такой связи не отмечалось, что может быть объяснено особенностями выборки и редкой встречаемостью аллергической БА в сочетании с СД2.

Интерес представляют также выявленные значимые и разные по знаку корреляционные связи между уровнем sRAGE и IFN- γ у пациентов с БА и сочетанием БА и СД2. Клинических данных о такой связи у больных БА ранее не описано. Однако согласно результатам эксперимента [19], активированные HMGB1, являющиеся одним из лигандов RAGE, дендритные клетки способствуют развитию нейтрофильного воспаления, Th17-примированию и повышению уровня IFN- γ в бронхоальвеолярной жидкости у мышей с БА. Таким образом, вероятно, имеют место разные типы воспаления у пациентов обследованных групп.

По результатам корреляционного анализа между уровнями sRAGE и показателями комплексного исследования ФВД выявлен ряд значимых корреляционных связей в разных группах. По имеющимся литературным сведениям, у пациентов с преобладанием нейтрофильного воспаления по результатам цитологического анализа мокроты выявлялась положительная корреляция между уровнями sRAGE и величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [17]. В исследовании *J. Keefe et al.* рассматривается гипотеза о большей протективной роли высоких уровней sRAGE относительно рестриктивного по сравнению с обструктивным типом нарушений вентиляции, выявлены связи sRAGE с ОФВ₁, а также изменениями ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ при длительном наблюдении [20].

Следует отметить, что в представленном исследовании у лиц контрольной группы отмечались значимые корреляционные связи между sRAGE и показателями ФВД, что в целом не противоречит описанным данным. При этом у пациентов с СД2 аналогичные корреляционные связи имели противоположный характер направленности, отмечались также корреляционные связи с объемными показателями, что может указывать на изменения в функционировании RAGE-сигнализации.

В группе пациентов с сочетанием БА и СД2 были выявлены отрицательные корреляционные связи между приростом ОЕЛ и рН, которые имеют противоположную направленность по сравнению с лицами контрольной группы, что может свидетельствовать в пользу функциональных нарушений RAGE в патологических условиях.

Наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем sRAGE и DL_{CO} может быть связано с VA, т. е. объемом, непосредственно участвующим в газообмене. Однако на величину DL_{CO}, измеренной при задержке дыхания, оказывают влияние также площадь и толщина диффузионного барьера, а также объем крови в легочных капиллярах. Процессы гликирования при СД, а также развитие фиброза в тканях и микроангиопатия, вероятно, могут вовлекать не только общеизвестные органы-мишени, такие как почки, сетчатка, нервная система, но и бронхолегочную систему, в пользу чего свидетельствует публикация [21, 22]. Описанные данные об участии RAGE в разных звеньях патогенеза БА побуждают к изучению процессов гликирования при БА [11].

В представленной работе впервые проведено исследование sRAGE во взрослой популяции больных БА, проведен корреляционный анализ с данными комплексного исследования ФВД. Лимитирующим фактором может являться относительно небольшой объем выборки.

Заключение

Сигнальный путь RAGE, соотношение растворимой и мембраносвязанной форм рецептора и их биологические эффекты при широком круге болезней на данный момент находятся в процессе изучения и представляют интерес для дальнейшего возможного практического применения.

По результатам данного исследования были выявлены существенно более низкие значения sRAGE у пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению с неаллергическим фенотипом, а также с практически здоровыми лицами, наличие значимых корреляционных связей между sRAGE и показателями ФВД.

Литература

1. Serveaux-Dancer M., Jabaudon M., Creveaux I. et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) gene polymorphism. *Dis. Markers*. 2019; 2019; 2067353. DOI: 10.1155/2019/2067353.
2. Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
3. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С., Трофимов В.И. Роль рецептора к конечным продуктами гликирования (RAGE) в патогенезе бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 95–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101.
4. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
5. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М.; 2023. DOI: 10.14341/DM13042 [Дата обращения: 25.06.25].
7. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
8. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy*. 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
9. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
10. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме. *Университетский терапевтический вестник*. 2024; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006.
12. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.

13. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
14. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2005; (3): 68–85. Доступно на: <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=165>
15. Kamei J.M., Maués R.D., de Oliveira Silva G. et al. Prevalence of asthma in people with type 1 diabetes mellitus: a scoping review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s13223-024-00869-9.
16. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования как новый биомаркер бронхиальной астмы у детей: краткий обзор литературы и собственные данные. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF.
17. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
18. Patregani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
19. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
20. Keefe J., Yao C., Hwang S. et al. An integrative genomic strategy identifies sRAGE as a causal and protective biomarker of lung function. *Chest*. 2022; 161 (1): 76–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.053.
21. Pitocco D., Fusco L., Conte E.G. et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.23.
22. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Павлова А.С. Диабетическая болезнь легких как дискуссионная проблема. *Практическая пульмонология*. 2024; (2): 46–50. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-bolezni-legkih-kak-diskussionnaya-problema/viewer>

Поступила: 04.07.25
Принята к печати: 21.10.25

References

1. Serveaux-Dancer M., Jabaudon M., Creveaux I. et al. Pathological Implications of Receptor for Advanced Glycation End-Product (AGER) gene polymorphism. *Dis. Markers*. 2019; 2019; 2067353. DOI: 10.1155/2019/2067353.
2. Chuah Y.K., Basir R., Talib H. et al. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflam.* 2013; 2013: 403460. DOI: 10.1155/2013/403460.
3. Sorokina L.N., Mineev V.N., Pavlova A.S., Trofimov V.I. [The role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in the pathogenesis of asthma]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 95–101. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-95-101 (In Russian).
4. Sukkar M.B., Ullah M.A., Gan W.J. et al. RAGE: a new frontier in chronic airways disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (6): 1161–1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.
5. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-bronhialnaya-astma-2024.pdf> (in Russian).
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. [Standards of specialized diabetes care]. 11th Edn. Moscow; 2023. DOI: 10.14341/DM13042 [Accessed: June 25, 2025] (in Russian).
7. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayah E.R. et al. Assessment of fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptor for advanced glycation end products biomarkers for Jordanian asthmatic children. *J. Asthma Allergy*. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
8. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy*. 2021; 76 (5): 1350–1366. DOI: 10.1111/all.14600.
9. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma

- pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181 (4): 1215–1225. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
10. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
 11. Mineev V.N., Sorokina L.N. [Protein glycation phenomenon in bronchial asthma]. *Universitetskiy terapevicheskiy vestnik.* 2024; 5 (4): 73–81. DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006 (in Russian).
 12. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
 13. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R. et al. RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17.
 14. Mineev V.N. [Conception of asthma as membranereceptor pathology]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2005; (3): 68–85. Available at: <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=165> (in Russian).
 15. Kamei J.M., Maués R.D., de Oliveira Silva G. et al. Prevalence of asthma in people with type 1 diabetes mellitus: a scoping review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s13223-024-00869-9.
 16. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [Soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) as a new bio-marker of asthma in children: a brief review of the literature and our own findings]. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal.* 2024; 27 (2): 237–242. DOI: 10.46235/1028-7221-16663-SRF (in Russian).
 17. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycation end products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60 (6): 957–962. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
 18. Patregnani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D. K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel).* 2020; 7 (9): 110. DOI: 10.3390/children7090110.
 19. Zhang F., Su X., Huang G. et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14268. DOI: 10.1038/s41598-017-14667-4.
 20. Keefe J., Yao C., Hwang S. et al. An integrative genomic strategy identifies sRAGE as a causal and protective biomarker of lung function. *Chest.* 2022; 161 (1): 76–84. DOI: 10.1016/j.chest.2021.06.053.
 21. Pitocco D., Fuso L., Conte E.G. et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9 (1): 23–35. DOI: 10.1900/RDS.2012.9.23.
 22. Mineev V.N., Sorokina L.N., Pavlova A.S. [Diabetic lung disease as a discussion problem]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2024; (2): 46–50. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-bolez-n-legkih-kak-diskussionnaya-problema/viewer> (in Russian).

Received: July 04, 2025

Accepted for publication: October 21, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Сорокина Лада Николаевна – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-98; e-mail: lada_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

Lada N. Sorokina, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-98; e-mail: lada_sorokina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6193-2774>)

Павлова Анастасия Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: heretofore@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

Anastasiia S. Pavlova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: heretofore@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7934-0718>)

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: vnmineev@mail.ru (SPIN-код: 2795-3692; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

Valery N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: vnmineev@mail.ru (SPIN-code: 2795-3692; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0352-8137>)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Vasilii I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky with a clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pavlov First Saint Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

Участие авторов

Сорокина Л.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных

Павлова А.С. – сбор, анализ и интерпретация полученных данных

Минеев В.Н. – концепция и дизайн исследования; анализ и интерпретация полученных данных

Трофимов В.И. – 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

Sorokina L.N. – research conception and design, analysis and interpretation of data

Pavlova A.S. – selection, analysis, and interpretation of data

Mineev V.N. – research conception and design, analysis and interpretation of data

Trofimov V.I. – approval of the final version of the article

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

Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой

Ба Тханг Та^{1,2}, Зянг Нам Нгуен³, Куок Туан Бак², Тьен Зунг Нгуен^{1,2}, Ван Зунг Нгуен^{1,2}, Тхи Ким Ньунг Фам^{1,2}, Хоанг Кыонг Нгуен^{1,2}, Нгок Банг Дао^{1,2} ✉

¹ Военный госпиталь 103: ул. Фунг Хунг, 261, Фук Ла, Ха Донг, Ханой 121-08, Вьетнам

² Военно-медицинский университет Вьетнама: ул. Фунг Хунг, 160, Фук Ла, Ха Донг, Ханой 121-08, Вьетнам

³ Медицинский колледж Тхайнгуен: ул. Лыонг Нгок Куен, 284, квартал Куанг Чунг, Тхайнгуен 241-17, Вьетнам

Резюме

Цитокины отражают воспалительный ответ и играют важную роль в классификации фенотипов бронхиальной астмы (БА), способствуют выбору таргетной терапии и прогнозированию риска обострений. Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови у взрослых пациентов с БА в зависимости от уровня контроля изучены недостаточно. **Целью** данного исследования являлась оценка изменений уровней интерлейкинов (IL)-4, -5, -13 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над БА. **Материалы и методы.** На основании данных, полученных в амбулаторном отделении Клинического центра аллергологии и иммунологии Вьетнама по лечению БА, проведено ретроспективное исследование. Пациенты получали лечение в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2013) с последующим наблюдением в течение 3 мес. Уровни IL-4, -5, -13 и TNF- α в сыворотке крови определялись у пациентов ($n = 66$) с неконтролируемой умеренно тяжелой и тяжелой персистирующей БА. **Результаты.** У большинства пациентов (80,3 %) достигнут хороший контроль над БА после 2–3 мес. лечения. Средние уровни IL-5 и -13 в сыворотке после 3 мес. терапии значительно снизились по сравнению с начальными значениями (0,075 и 1,6 пг / мл vs 0,75 и 6,73 пг / мл соответственно; $p < 0,001$). У пациентов с хорошо контролируемой БА уровни IL-5 и TNF- α после 3 мес. лечения были значительно ниже, чем у пациентов с неконтролируемой БА (0,12 \pm 0,25 и 0,14 \pm 0,22 пг / мл vs 16,85 \pm 44,36 и 11,64 \pm 14,76 пг / мл соответственно; $p < 0,001$). Уровни IL-5 и TNF- α в сыворотке крови были ассоциированы со степенью ухудшения контроля над БА у взрослых. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования изменений уровней IL-5 и TNF- α в качестве воспалительных маркеров для оценки и мониторинга контроля над БА.

Ключевые слова: контроль над бронхиальной астмой, цитокины сыворотки крови, интерлейкины сыворотки крови, рекомендации GINA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное согласие после полного объяснения целей и методов исследования. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Военно-медицинской академии Вьетнама (№ 164/HĐĐĐ-VMMU от 14.02.14).

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру клинической аллергологии и иммунологии больницы Бать Май за сбор данных.

© Та Б.Т. и соавт., 2025

Для цитирования: Та Б.Т., Нгуен З.Н., Бак К.Т., Нгуен Т.З., Нгуен В.З., Фам Т.К.Н., Нгуен Х.К., Дао Н.Б. Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 784–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-784-791

The changes of serum cytokines according to the level of asthma control

Ba Thang Ta^{1,2}, Giang Nam Nguyen³, Quoc Tuan Bach^{1,2}, Thi Kim Nhung Pham^{1,2}, Van Dung Nguyen^{1,2}, Tien Dung Nguyen^{1,2}, Hoang Cuong Nguyen^{1,2}, Ngoc Bang Dao^{1,2} ✉

¹ Military Hospital 103: 261 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi 121-08, Vietnam

² Vietnam Military Medical University: 160 Phung Hung, Phuc La, Ha Dong, Hanoi 121-08, Vietnam

³ Thainguyen Medical colleges: 284 Luong Ngoc Quyen, Quang Trung, Thainguyen 241-17, Vietnam

Abstract

Cytokines reflect the inflammatory response and play an important role in classifying asthma phenotypes, facilitating the selection of targeted therapy, and predicting the risk of exacerbations. Changes in serum cytokine levels in adult patients with asthma depending on the level of its control remain poorly understood. **The aim** of this study was to evaluate changes in the levels of interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the serum depending on the degree of asthma control. **Methods.** A retrospective study was conducted based on data obtained in the outpatient department of the Clinical Center of Allergology and Immunology of Vietnam for the treatment of asthma. Patients received treatment in accordance with the recommendations of the Global Initiative for Asthma (GINA, 2013) with a follow-up of 3 months. Serum levels of IL-4, IL-5, IL-13, and TNF- α were determined in patients ($n = 66$) with uncontrolled moderately severe to severe persistent asthma. **Results.** Most

patients (80.3%) achieved good asthma control after 2 – 3 months of treatment. Mean serum IL-5 and IL-13 levels after 3 months of therapy significantly decreased compared with baseline values (0.075 and 1.6 pg/ml vs 0.75 and 6.73 pg/ml, respectively; $p < 0.001$). In patients with well-controlled asthma, IL-5 and TNF- α levels after 3 months of treatment were significantly lower than in patients with uncontrolled asthma (0.12 ± 0.25 and 0.14 ± 0.22 pg/ml vs 16.85 ± 44.36 and 11.64 ± 14.76 pg/ml, respectively; $p < 0.001$). Serum IL-5 and TNF- α levels were associated with the degree of worsening of asthma control in adults. **Conclusion.** The obtained results suggest the possibility of using changes in IL-5 and TNF- α levels as inflammatory markers for assessing and monitoring asthma control.

Key words: asthma control, serum cytokines, serum interleukins, GINA guidelines.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed informed consent after a full explanation of the study's objectives and methods. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Vietnam Military Medical Academy (No.164/HĐĐĐ-VMMU dated February 14, 2014).

Acknowledgments. The authors thank the Clinical Allergology and Immunology Center of Bach My Hospital for data collection.

© Ta B.T. et al., 2025

For citation: Ta B.T., Nguyen G.N., Bach Q.T., Pham T.K.N., Nguyen V.D., Nguyen T.D., Nguyen H.C., Dao N.B. The changes of serum cytokines according to the level of asthma control. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 784–791 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-784-791

Основной целью ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА) является достижение и поддержание контроля над ней за счет снижения выраженности текущих симптомов и минимизации риска обострений в будущем. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2013), а также национальным клиническим руководствам ряда стран, для достижения контроля над симптомами и снижения риска предлагается пошаговый подход к терапии, основанный на степени тяжести заболевания и индивидуальных характеристиках пациента [1, 2].

Хроническое воспаление дыхательных путей является ключевым звеном патогенеза БА. Провоспалительные цитокины (интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли и др.) отражают уровень воспалительного ответа, способствуют дифференциации фенотипов (эндотипов) БА, а также используются для подбора таргетной терапии (противовоспалительные препараты) и оценки прогноза риска обострений в будущем [3]. Контроль над воспалением является центральным элементом в терапии БА, поэтому ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) остаются препаратами первого выбора [1].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями оценка контроля над БА в основном основана на клинических инструментах, таких как опросники по контролю над БА (*Asthma Control Test* (АСТ), *Asthma Control Questionnaire*) и показатели функции внешнего дыхания [1, 2]. Эти методы удобны для применения в повседневной практике, однако не позволяют объективно оценивать изменения в воспалительном процессе. Возникает вопрос: как изменяются уровни цитокинов и связаны ли они с уровнем контроля над БА?

По данным исследований изучалась взаимосвязь между уровнями цитокинов в мокроте или сыворотке и степенью контроля над БА, при этом выявлены корреляция между уровнями IL-5 и IL-8 в мокроте и частотой обострений [4], а также повышение уровней IL-5, IL-8 и IL-13 в сыворотке крови, что связано с низким уровнем контроля над БА [4–7]; в то же время т. н. «профиль провоспалительных цитокинов» не всегда коррелировал с клиническими исходами контроля над БА [8].

Таким образом, остается открытым вопрос: может ли изменение уровней цитокинов в сыворотке быть надежным маркером для оценки эффективности контроля над БА?

Целью данного исследования явилась оценка изменений уровней IL-4, IL-5, IL-13 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над БА.

Материалы и методы

Объект исследования. В амбулаторном отделении по лечению БА Центра клинической аллергологии и иммунологии больницы Бать Май (Вьетнам) в период с февраля 2014 по август 2016 г. проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены пациенты ($n = 66$) с диагнозом неконтролируемая умеренно тяжелая и тяжелая персистирующая БА.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов ≥ 16 лет;
- диагноз БА установлен как минимум за 1 год до включения в исследование;
- пациенты наблюдались в амбулаторном подразделении по лечению БА;
- способность понимать и самостоятельно заполнять АСТ.

Диагноз БА устанавливался на основании клинической картины, соответствующей заболеванию, и данных функциональных исследований легких, подтверждающих вариабельность бронхиальной обструкции (в т. ч. с использованием бронходилатационного теста).

Критерии исключения:

- наличие других заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистой системы;
- онкологические заболевания, сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания, туберкулез;
- курение в течение 2 ч до обследования;
- острая респираторная инфекция за последние 4 нед.

Дизайн исследования. Пациенты предоставляли информацию о себе, доступе к медицинской помощи, наличии текущих симптомов, ограничениях в повсе-

дневной активности, связанных с БА, субъективной тяжести заболевания и уровне контроля, использовании противоастматических препаратов, обращения за неотложной медицинской помощью в течение последнего года, методах самоконтроля и мониторинга болезни. Также пациенты отвечали на вопросы, касающиеся их знаний, отношения и понимания БА.

При первичном визите проводился клинический осмотр, общий анализ крови, исследование функции внешнего дыхания и определение уровней цитокинов в сыворотке до начала терапии. Все пациенты начали лечение БА с использования по крайней мере одного из следующих препаратов в соответствии с рекомендациями GINA (2013) [2]: иГКС, длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или их комбинаций.

На каждом ежемесячном визите в амбулаторное отделение осуществлялись контроль над техникой ингаляционной терапии и оценка клинических показателей (частота ночных обострений в неделю, число обострений в месяц, оценка по АСТ (баллы), ночные пробуждения, ограничение физической активности), выполнялись общий анализ крови, спирометрия и измерение уровней цитокинов в сыворотке.

Степень контроля над БА оценивалась в соответствии с определениями GINA (2013) [2] и классифицировалась как «контролируемая», «частично контролируемая» и «неконтролируемая». Лечение корректировалось ежемесячно в зависимости от уровня контроля над заболеванием у каждого пациента.

Определение уровней цитокинов в сыворотке крови. Для количественного определения 9 цитокинов (IL-2, -4, -5, -10, -12, -13, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α) использовалась мультиплексная панель производства компании R&D Systems (США). Метод основан на флуоресцентной ковалентной микрошариковой иммуносорбентной технологии.

Для контроля над вариабельностью между планшетами на каждой планшете в двойном повторе проводился анализ одинакового пула человеческой сыворотки крови. Полученные значения концентраций цитокинов нормировались на результат пула, полученный на той же планшете, и выражались в виде соотношения. Эти соотношения использовались для статистического анализа.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Военно-медицинской академии Вьетнама (№ 164/НДБД-VMMU от 14 февраля 2014 г.). Проведение исследования соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное согласие после полного объяснения целей и методов исследования.

Статистический анализ. Обработка и статистический анализ данных выполнялись с использованием программного обеспечения SPSS версии 12.0. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих долей (%). Тип распределения количественных данных оценивался с помощью критериев Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. При выявлении нормального распределения данные выражались как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD); при ненормальном распределе-

нии – в виде медианы (*Me*) с указанием минимального и максимального значений (*Me (min–max)*). Для сравнения количественных показателей между независимыми группами при отсутствии нормального распределения применялись непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Для анализа различий между 2 зависимыми (связанными) выборками использовался критерий Уилкоксона. Точный критерий Фишера применялся для оценки различий категориальных признаков между группами при малом объеме выборки. Статистическая значимость различий считалась достоверной при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст составил $45,3 \pm 16,74$ года. Преобладали женщины (66,7 %; мужчин – 33,3 %), у 69,7 % пациентов отмечался atopический анамнез. Средний индекс массы тела (ИМТ) составлял $21,69 \pm 2,81$. У 77,27 % пациентов ИМТ составлял пределы нормы, у 19,7 % наблюдалось превышение нормы (избыточная масса тела). Позднее начало БА (после 18 лет) было зарегистрировано у 78,8 % пациентов. За последний год 39,4 % пациентов перенесли хотя бы 1 обострение заболевания. Только 34,8 % пациентов получали иГКС в течение последнего года.

В табл. 2 представлены результаты контроля над БА в соответствии с рекомендациями GINA.

Через 1 мес. лечения частичный контроль над БА был достигнут у 48,5 % пациентов, полный контроль – у 30,3 %, у 21,2 % пациентов контроль отсутствовал. После 2-го и 3-го месяцев лечения доля пациентов с контролируемой БА значительно увеличилась до 80,3 %,

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
Table 1
General characteristics of patients

Общая характеристика	Результат
Возраст, годы ($\bar{X} \pm SD$)	45,3 \pm 16,7
Пол, n (%):	
• мужчины	22 (33,3)
• женщины	44 (66,7)
Атопический анамнез, n (%)	46 (69,7)
ИМТ, кг / м ² , n (%); $\bar{X} \pm SD$:	21,7 \pm 2,8
• дефицит массы тела	2 (3,03)
• нормальная масса тела	51 (77,3)
• избыточная масса тела	13 (19,7)
Начало заболевания, n (%):	
• раннее	14 (21,2)
• позднее	52 (78,8)
≥ 1 обострения за последний год, n (%)	26 (39,4)
ОФВ ₁ ($\bar{X} \pm SD$), % _{доля}	48,25 \pm 13,8
Лечение иГКС в течение последнего года, n (%)	23 (34,8)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 2
 Результаты контроля над бронхиальной астмой в соответствии с рекомендациями GINA

Table 2
 Results of asthma control according to GINA guideline

Уровень контроля, n (%)	Через 1 мес. (1)	Через 2 мес. (2)	Через 3 мес. (3)	p^*
Контролируемая	20 (30,3)	53 (80,3)	53 (80,3)	$p_{2,1} = 0,053$
Частично контролируемая	32 (48,5)	11 (16,7)	6 (9,1)	$p_{3,1} = 0,004$
Неконтролируемая	14 (21,2)	2 (3,0)	7 (10,6)	$p_{3,2} = 0,012$

Примечание: GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме; p^* – точный тест Фишера.

Note: p^* , Fisher' exact test.

тогда как доля пациентов с частичным и неконтролируемым течением заболевания существенно снизилась по сравнению с 1-м месяцем терапии ($p < 0,05$).

В табл. 3 представлены изменения уровней цитокинов в сыворотке крови пациентов после достижения контроля над БА.

Средний уровень TNF- α в сыворотке крови после 1-го, 2-го и 3-го месяцев лечения составил 0,5; 0,5 и 0,1 пг / мл соответственно, что существенно ниже

по сравнению с исходным уровнем до начала терапии (8,77 пг / мл) ($p < 0,001$).

Средние уровни IL-5 и IL-13 после 3 мес. терапии составили 0,075 и 1,6 пг / мл соответственно, что также достоверно ниже по сравнению с начальными уровнями (0,75 и 6,73 пг / мл соответственно) ($p < 0,001$).

Статистически значимых изменений среднего уровня IL-4 после лечения по сравнению с исходными данными не показано ($p > 0,05$).

Таблица 3
 Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови после проведения терапии контроля над бронхиальной астмой

Table 3
 Changes of serum cytokine levels after asthma control

Цитокин, Me (min-max), пг / мл	До терапии (1)	Через 1 мес. (2)	Через 2 мес. (3)	Через 3 мес. (4)	p
IL-4	1,01 (1,01–22,61)	1,01 (1,01–41,23)	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–12,58)	$p_{2,1} = 0,014$
					$p_{3,1} = 0,008$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,000$
					$p_{4,2} = 0,000$
IL-5	0,75 (0,75–31,21)	0,75 (0,075–6,46)	0,75 (0,075–0,75)	0,075 (0,075–17,45)	$p_{2,1} = 0,000$
					$p_{3,1} = 0,001$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,013$
					$p_{4,2} = 0,000$
IL-13	6,73 (6,73–656,69)	11,97 (1,6–3 808,52)	11,97 (11,97–64,91)	1,6 (1,6–53,22)	$p_{4,3} = 0,000$
					$p_{2,1} = 0,893$
					$p_{3,1} = 0,159$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,396$
TNF- α	8,77 (0,5–21,12)	0,5 (1,0–262,87)	0,5 (0,5–17,21)	0,1 (0,1–32,31)	$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$
					$p_{2,1} = 0,000$
					$p_{3,1} = 0,000$
					$p_{4,1} = 0,000$
					$p_{3,2} = 0,077$
					$p_{4,2} = 0,000$
					$p_{4,3} = 0,000$

Примечание: p – критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Note: p , Wilcoxon signed-rank test.

Изменения уровней цитокинов в сыворотке в зависимости от степени контроля над БА представлены в табл. 4.

Статистически значимых различий в зависимости от степени контроля над БА средних уровней IL-4 и IL-13 в сыворотке крови после 1-го, 2-го и 3-го месяцев терапии не продемонстрировано ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с хорошо контролируемой БА средние уровни IL-5 и TNF- α в сыворотке после 3 мес. лечения составили $0,12 \pm 0,25$ и $0,14 \pm 0,22$ пг / мл соответственно, что значительно ниже по сравнению с группой пациентов с неконтролируемым течением БА ($16,85 \pm 44,36$ и $11,64 \pm 14,76$ пг / мл соответственно) ($p < 0,001$) (см. табл. 4–6).

Обсуждение

Общая характеристика пациентов и результаты контроля над бронхиальной астмой

Установлено, что у 78,79 % пациентов БА развилась в зрелом возрасте. За последний год 39,4 % пациентов перенесли не менее 1 обострения. Только 34,8 % пациентов получали ИГКС в течение последнего года (см. табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали систематического лечения, направленного на достижение контроля над БА, в условиях амбулаторного подразделения Национального центрального госпиталя.

По результатам контроля над БА, основанного на критериях GINA, показано следующее:

- через 1 мес. у 48,5 % пациентов был достигнут частичный контроль;
- у 30,3 % – полный контроль;
- у 21,2 % пациентов БА оставалась неконтролируемой;
- через 2 и 3 мес. доля пациентов с хорошо контролируемой БА значительно увеличилась (до 80,3 %);
- доля пациентов с частично контролируемой и неконтролируемой БА значительно снизилась по сравнению с 1-м месяцем терапии ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности терапии в достижении контроля над БА, особенно к концу 2-го и 3-го месяцев лечения.

Изменение уровней цитокинов в сыворотке после терапии

Роль отдельных цитокинов в патогенезе БА становится все более понятной: были идентифицированы специфические биомаркеры Th2-опосредованного воспаления дыхательных путей. Такие биомаркеры, как цитокины, позволяют стратифицировать БА на различные подтипы (эндотипы), отражающие преобладающие патофизиологические механизмы, а также использовать их для прогнозирования риска обострений и назначения таргетной терапии, направленной на Th2-воспаление [9].

Согласно полученным данным, средний уровень TNF- α в сыворотке после 1-го, 2-го и 3-го месяцев терапии составил 0,5; 0,5 и 0,1 пг / мл соответственно, что достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4
Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 1 мес. терапии

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 1 month of treatment

Цитокин, Me (min-max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 14) (1)	Частично контролируемая БА (n = 32) (2)	Контролируемая БА (n = 20) (3)	p^*
IL-4	2,74 (1,01–41,23)	1,01 (1,01–35,12)	1,01 (1,01–7,64)	$p_{2,1} = 0,446$
				$p_{3,1} = 0,134$
				$p_{3,2} = 0,366$
p	0,444			
IL-5	0,75 (0,075–5,41)	0,75 (0,075–6,46)	0,75 (0,075–0,75)	$p_{2,1} = 0,498$
				$p_{3,1} = 0,748$
				$p_{3,2} = 0,614$
p	0,808			
IL-13	11,97 (1,6–3 808,52)	19,47 (1,6–2 958,57)	6,73 (1,6–101,64)	$p_{2,1} = 0,533$
				$p_{3,1} = 0,391$
				$p_{3,2} = 0,05$
p	0,168			
TNF- α	0,6 (0,1–162,87)	0,5 (0,1–29,31)	0,6 (0,1–13,39)	$p_{2,1} = 0,748$
				$p_{3,1} = 0,859$
				$p_{3,2} = 0,793$
p	0,936			

Примечание: p^* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p^* , Mann – Whitney test; p , Kruskal – Wallis test.

Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 2 мес. терапии

Таблица 5

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 2 months of treatment

Цитокин, Me (min-max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 2) (1)	Частично контролируемая БА (n = 11) (2)	Контролируемая БА (n = 53) (3)	p*
IL-4	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–1,01)	1,01 (1,01–1,01)	
p	1,00			
IL-5	0,75 (0,75–0,75)	0,75 (0,75–0,75)	0,75 (0,075–0,75)	p _{2,1} = 0,846 p _{3,2} = 0,649
p	0,995			
IL-13	11,97 (11,97–11,97)	11,97 (11,97–23,94)	11,97 (11,97–64,91)	p _{2,1} = 0,529 p _{3,1} = 0,556 p _{3,2} = 0,821
p	0,923			
TNF-α	0,82 (0,5–1,13)	0,5 (0,5–5,0)	0,5 (0,5–17,21)	p _{2,1} = 0,422 p _{3,1} = 0,455 p _{3,2} = 0,790
p	0,839			

Примечание: p* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p*, Mann – Whitney test; p, Kruskal – Wallis test.

Изменения уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой через 3 мес. терапии

Таблица 6

Changes of serum cytokine levels according to the levels of asthma control after 3 months of treatment

Цитокин, Me (min-max), пг / мл	Неконтролируемая БА (n = 7) (1)	Частично контролируемая БА (n = 6) (2)	Контролируемая БА (n = 53) (3)	p*
IL-4	5,37 ± 1,13 (4,46–7,64)	5,61 ± 0,7 (4,46–6,58)	5,31 ± 1,54 (2,26–12,58)	p _{2,1} = 0,359 p _{3,1} = 0,962 p _{3,2} = 0,425
p	0,709			
IL-5	16,85 ± 44,36 (0,075–117,45)	2,84 ± 6,77 (0,075–16,65)	0,12 ± 0,25 (0,075–1,82)	p _{2,1} = 0,629 p _{3,1} = 0,039 p _{3,2} = 0,274
p	0,571			
IL-13	16,54 ± 20,28 (1,6–53,22)	1,93 ± 0,36 (1,6–2,26)	3,63 ± 8,0 (1,6–53,22)	p _{2,1} = 0,359 p _{3,1} = 0,159 p _{3,2} = 0,898
p	0,449			
TNF-α	11,64 ± 14,76 (0,1–32,31)	0,86 ± 1,85 (0,1–4,65)	0,14 ± 0,22 (0,1–1,62)	p _{2,1} = 0,229 p _{3,1} = 0,001 p _{3,2} = 0,274
p	0,221			

Примечание: p* – тест Манна–Уитни; p – тест Краскела–Уоллиса.

Note: p*, Mann – Whitney test; p, Kruskal – Wallis test.

нем до начала лечения (8,77 пг / мл) ($p < 0,001$). Аналогично уровни IL-5 и IL-13 после 3 мес. терапии также значительно снизились по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Уровни IL-4 после лечения статистически значимо не изменились (см. табл. 3).

Цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и TNF-α являются провоспалительными и ассоциированы с Th2-лимфоцитами, что объясняет их связь с аллергическим фенотипом БА [10]. По результатам ряда предыдущих исследований показано, что уровни этих цитокинов

варьируются в зависимости от степени тяжести заболевания и на фоне терапии для достижения контроля над БА.

Так, *A.H.Cui et al.* проводилась оценка уровней IL-4 в сыворотке крови у детей с БА средней и тяжелой степени. После проведения терапии в экспериментальной группе выявлено статистически значимое снижение уровня IL-4 [11].

IL-5 играет ключевую роль как основной патогенетический медиатор, ответственный за развитие эозинофильной БА, а также выступает важнейшей терапевтической мишенью для биологических препаратов, применяемых при резистентности к ингаляционным и системным ГКС [12].

E.J.Janeva et al. изучались изменения уровня IL-13 у пациентов с тяжелой персистирующей БА, получавших комбинированную терапию иГКС / ДДБА в дозировке 500 / 50 мкг дважды в день. Обнаружено достоверное снижение уровня IL-13 через 6 мес. терапии ($527,47 \pm 577,25$ пг / мл vs $907,37 \pm 601,95$ пг / мл). Рекомендовано использовать IL-13 в качестве маркера воспаления для оценки эффективности и мониторинга терапии для достижения контроля над БА [13].

S.J.Wilson et al. проанализированы профили цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биоптатах бронхиального дерева у пациентов с БА, получавших иГКС. Показано, что уровни всех изучаемых цитокинов значительно снижались, за исключением TNF- α [14]. Это объясняется тем, что ограниченная эффективность иГКС при тяжелых формах БА может быть связана с их неспособностью снижать уровень TNF- α в сыворотке крови.

Изменение уровней цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени контроля над бронхиальной астмой

Эффективность контроля над БА зависит от множества факторов, включая особенности самого заболевания (фенотип, наличие факторов риска обострений, сопутствующая патология), характеристики пациентов (уровень знаний, отношение к заболеванию, поведение и приверженность терапии), а также действий врачей (оценка тяжести заболевания, соблюдение клинических рекомендаций) [15, 16].

Противовоспалительная терапия является основным методом контроля над БА. Показано наличие взаимосвязи между изменениями воспалительных маркеров (эозинофилы, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), цитокины и др.) и результатами терапии для достижения контроля над заболеванием [6]. Такие биомаркеры играют важную роль в оценке и мониторинге эффективности терапии, особенно при использовании иГКС или таргетных подходов (например, антицитокиновая терапия, направленная на Th2-механизмы) [17, 18].

По результатам представленного исследования показано, что средние уровни сывороточных цитокинов после 1–3-го месяцев терапии статистически значимо не различались в зависимости от степени контроля над БА ($p > 0,05$). Однако уровни IL-5 и TNF- α у па-

циентов с хорошо контролируемой БА через 3 мес. лечения были достоверно ниже по сравнению с пациентами с неконтролируемой формой заболевания ($0,12 \pm 0,25$ и $0,14 \pm 0,22$ пг / мл vs $16,85 \pm 44,36$ и $11,64 \pm 14,76$ пг / мл соответственно; $p < 0,001$) (см. табл. 4–6).

Аналогичные результаты были получены в исследовании *S.F.Seys et al.*, которыми изучалась взаимосвязь между уровнями цитокинов в мокроте и степенью контроля над БА у пациентов ($n = 106$). Показано, что неконтролируемая БА чаще встречалась у лиц с высоким профилем IL-5 / IL-17A по сравнению с больными с низким уровнем этих цитокинов [6].

Z.Tsilogianni et al. установлено, что при оценке неконтролируемой БА у пациентов ($n = 217$) уровень IL-13 в мокроте ≥ 156 пг / мл обладает высокой диагностической ценностью [7].

Z.Akiki et al. исследовалась перекрестная и продолжная взаимосвязь между профилями цитокинов и клиническими исходами у пациентов с БА ($n = 283$). Обнаружено, что т. н. провоспалительный цитокиновый профиль не коррелировал с уровнем контроля над заболеванием, наличием аллергических проявлений и показателями функции легких [8].

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что IL-5 и TNF- α могут рассматриваться в качестве маркеров воспаления, отражающих эффективность контроля над БА, пригодных для использования при динамическом наблюдении.

Заключение

Пациенты с БА получали лечение и наблюдение в течение 3 мес. в соответствии с рекомендациями GINA. Установлено, что у большинства пациентов, наблюдаемых в амбулаторном подразделении по лечению БА Национального центрального госпиталя, был достигнут хороший контроль над заболеванием.

Средний уровень IL-5 и IL-13 в сыворотке крови после 3 мес. терапии значительно снизился по сравнению с исходными показателями. Кроме того, у пациентов с хорошо контролируемой БА уровни IL-5 и TNF- α были достоверно ниже по сравнению с пациентами с неконтролируемым течением заболевания.

Полученные данные позволяют рассматривать изменения уровней IL-5 и TNF- α в качестве потенциальных воспалительных биомаркеров, пригодных для оценки степени контроля над БА и мониторинга эффективности терапии.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2024. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/12/GINA-Summary-Guide-2024-WEB-WMS.pdf> [Accessed: May 2025].
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2013. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2013_Aug12.pdf [Accessed: August, 2013].
3. Reza M.I., Ambhore N.S. Inflammation in asthma: mechanistic Insights and the role of biologics in therapeutic frontiers. *Biomedicines*. 2025; 13 (6): 1342. DOI: 10.3390/biomedicines13061342.

4. Zhang J., Bai C. Elevated serum interleukin-8 level as a preferable biomarker for identifying uncontrolled asthma and glucocorticosteroid responsiveness. *Tanaffos*. 2017; 16 (4): 260–269. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/325010595>
5. Hosoki K., Ying S., Corrigan C. et al. Analysis of a panel of 48 cytokines in BAL fluids specifically identifies IL-8 levels as the only cytokine that distinguishes controlled asthma from uncontrolled asthma, and correlates inversely with FEV1. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0126035. DOI: 10.1371/journal.pone.0126035.
6. Seys S., Grabowski M., Adriaenssens W. et al. Sputum cytokine mapping reveals an 'IL-5, IL-17A, IL-25-high' pattern associated with poorly controlled asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (9): 1009–1017. DOI: 10.1111/cea.12125.
7. Tsiligianni Z., Hillas G., Bakakos P. et al. Sputum interleukin-13 as a biomarker for the evaluation of asthma control. *Clin. Exp. Allergy*. 2016; 46 (7): 923–931. DOI: 10.1111/cea.12729.
8. Akiki Z., Rava M., Gil O.D. et al. Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study. *Respir. Med.* 2017; 125: 57–64. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.002.
9. Popović-Grle S., Štajduhar A., Lampalo M., Rnjak D. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021; 12 (6): 801. DOI: 10.3390/genes12060801.
10. Gohal G., Moni S.S., Bakkari M.A., Elmobark M.E. A review on asthma and allergy: current understanding on molecular perspectives. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (19): 5775. DOI: 10.3390/jcm13195775.
11. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine*. 2017; 96 (12): e6265. DOI: 10.1097/md.0000000000006265.
12. Pelaia C., Paoletti G., Puggioni F. et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Front. Physiol.* 2019; 10: 1514. DOI: 10.3389/fphys.2019.01514.
13. Janeva E.J., Goseva Z., Gjorchev A. et al. The effect of combined therapy ics/lab and ICS/LABA plus montelukast in patients with uncontrolled severe persistent asthma based on the serum IL-13 and FEV1. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2015; 3 (2): 268–272. DOI: 10.3889/oamjms.2015.053.
14. Wilson S.J., Wallin A., Della-Cioppa G. et al. Effects of budesonide and formoterol on NF- κ B, adhesion molecules, and cytokines in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1047–1052. DOI: 10.1164/ajrcm.164.6.2010045.
15. Yildiz F.; ASIT Study Group. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. *J. Asthma Allergy*. 2013; (6): 93–101. DOI: 10.2147/JAA.S45269.
16. Ghanname I., Chaker A., Cherkani Hassani A. et al. Factors associated with asthma control: MOSAR study (Multicenter Observational Study of Asthma in Rabat-Morocco). *BMC Pulm. Med.* 2018; 18: 1–13. DOI: 10.1186/s12890-018-0624-6.
17. Bartminski G., Crossley M., Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2015; 15 (3): 415–430. DOI: 10.1586/14737159.2015.988613.
18. Bagnasco D., Ferrando M., Varricchi G. et al. A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 170 (2): 122–131. DOI: 10.1159/000447692.

Поступила: 13.07.25

Принята к печати: 22.10.25

Received: July 13, 2025

Accepted for publication: October 22, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Ба Тханг Та – к. м. н., доцент, директор Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания Военного госпиталя 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: tabathang@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-4529>)

Ba Thang Ta, PhD in Medicine, Associate Professor, Director of the Center-Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: tabathang@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-4529>)

Зянг Нам Нгуен – к. м. н., job title? Медицинский колледж Тхайнгуйен; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru

Giang Nam Nguyen – PhD in Medicine, job title? Thainguyen Medical colleges; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru

Куок Туан Бак – магистр медицины, врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания Военного госпиталя 103, Военно-медицинской академии Вьетнама тел.: +84 (069) 69-89-10

Quoc Tuan Bach, Master of Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10

Тьен Зунг Нгуен – к. м. н., врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bs.dungnt@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1617-6948>)

Nguyen Tien Dung, PhD in Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bs.dungnt@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1617-6948>)

Ван Зунг Нгуен – магистр медицины, врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.:

+84 (069) 69-89-10; e-mail: nguyendung.xv18@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4710-1231>)

Nguyen Van Dung, Master of Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: nguyendung.xv18@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4710-1231>)

Тхи Ким Ньунг Фам – к. м. н., заместитель директора Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: khanhhu106@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-2515>)

Thi Kim Nhung Pham, PhD in Medicine, Deputy Director of the Center-Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: khanhhu106@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-2515>)

Хоанг Кыонг Нгуен – к. м. н., врач пульмонологического отделения Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, PhD in Medicine, Pulmonologist, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Нгок Банг Дао – к. м. н., заведующий пульмонологическим отделением, Центра-кафедры внутренних болезней органов дыхания, Военный госпиталь 103, Военно-медицинская академия Вьетнама; тел.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bsdaongocbang@yahoo.com.vn (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-1785>)

Ngoc Bang Dao, PhD in Medicine, Head of the Pulmonology Department, Department of Respiratory Internal Diseases, 103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University; tel.: +84 (069) 69-89-10; e-mail: bsdaongocbang@yahoo.com.vn (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-1785>)

Участие авторов

Ба Тханг Та – идея написания статьи, написание текста

Зянг Нам Нгуен, Куок Туан Бак, Тьен Зунг Нгуен, Ван Зунг Нгуен, Тхи Ким Ньунг Фам, Хоанг Кыонг Нгуен – сбор и обработка материала, написание текста

Нгок Банг Дао – идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

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

Authors Contribution

Ba Thang Ta – article idea, writing

Giang Nam Nguyen, Quoc Tuan Bach, Tien Dung Nguyen, Van Dung Nguyen, Thi Kim Nhung Pham, Hoang Cuong Nguyen – material collection and processing, writing

Ngoc Bang Dao – article idea, material collection and processing, writing

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

Особенности клинического течения и рентгенологической картины легочного фиброза при системной склеродермии и идиопатическом легочном фиброзе

Ю.А.Левина¹ ✉, Н.В.Трушенко^{1,2}, А.В.Волков^{1,3}, Н.Н.Юдкина³, Е.С.Першина^{1,4}, К.А.Арифуллина¹, 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
- ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А
- ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) при системной склеродермии (ССД) часто характеризуются прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. При этом прогноз зависит не только от объема поражения легочной паренхимы, функциональных нарушений, но и от паттерна ИЗЛ. **Целью** исследования явилось проведение анализа клинических, функциональных и гемодинамических параметров у пациентов с различными рентгенологическими паттернами ИЗЛ-ССД в сравнении с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). **Материалы и методы.** В ретроспективное продольное исследование ($n = 176$) включены пациенты с ИЗЛ-ССД ($n = 103$) и ИЛФ ($n = 73$). Выполнен анализ клинических данных, функциональных показателей, паттернов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких и эхокардиографии. Проведены описательная статистика (частоты, медиана, интерквартильный разброс), сравнение групп (U-критерий Манна–Уитни – для непрерывных переменных, χ^2 – для категориальных). Определение факторов, ассоциированных с наличием фиброза и эмфиземы легких, проведено с использованием регрессионного и ROC-анализа. **Результаты.** Продемонстрирована высокая распространенность легочного фиброза (ЛФ) у пациентов с ИЗЛ-ССД – 53,4 %, среди которых паттерн обычной интерстициальной пневмонии выявлен в 8,7 % случаев. У пациентов с фиброзным ИЗЛ (ФИЗЛ) ССД по сравнению с ИЛФ отмечен более длительный стаж заболевания, лучшие показатели по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology – GAP*) и меньшая коморбидность. Пациенты с ИЛФ также отличались более низкими показателями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), большей распространенностью легочной гипертензии (ЛГ), но без значимых различий по диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Основными предикторами наличия ЛФ у пациентов с ИЗЛ-ССД являлись стаж заболевания > 8 лет, снижение ФЖЕЛ $< 80\%$ _{доп.}, $DL_{CO} < 45\%$ _{доп.}, а также повышение систолического давления в легочной артерии > 35 мм рт. ст. Пациенты с ФИЗЛ-ССД отличались от лиц с нефиброзирующим ИЗЛ-ССД более низкими показателями ФЖЕЛ и DL_{CO} , а также более частым развитием ЛГ. У 21,4 % пациентов с ИЗЛ-ССД выявлена эмфизема легких, основными предикторами которой являлись наличие ЛФ, стаж заболевания > 12 лет, снижение $DL_{CO} < 35\%$ _{доп.}, а также повышение индекса ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,9$. **Заключение.** Выявлены различия в клинико-функциональных показателях у пациентов с ФИЗЛ-ССД и ИЛФ, а также между пациентами с ФИЗЛ и нефиброзирующими ИЗЛ при ССД и факторы, ассоциированные с наличием ЛФ и эмфиземы при ССД.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, системная склеродермия, идиопатический легочный фиброз, эмфизема легких, легочный фиброз, неспецифическая интерстициальная пневмония, обычная интерстициальная пневмония.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № IPF-SSc/2024 от 30.09.24. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

© Левина Ю.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Левина Ю.А., Трушенко Н.В., Волков А.В., Юдкина Н.Н., Першина Е.С., Арифуллина К.А., Авдеев С.Н. Особенности клинического течения и рентгенологической картины легочного фиброза при системной склеродермии и идиопатическом легочном фиброзе. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 792–804. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-792-804

Clinical features and radiological findings of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis

Iuliia A. Levina¹ ✉, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Alexander V. Volkov^{1,3}, Natalia N. Yudkina³, Ekaterina S. Pershina^{1,4}, Karina A. Arifullina¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

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

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

³ Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

⁴ Moscow City State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Health Department”: Leninskiy prospect 8, Moscow, 117049, Russia

Abstract

Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) often has progressive course and poor prognosis. Prognosis depends on the extent of pulmonary parenchyma damage, functional impairment, and ILD pattern. **The aim.** To analyze clinical, functional, and hemodynamic parameters in patients with various radiological patterns of SSc-ILD compared to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods.** This retrospective longitudinal study included a total of 176 patients (103 with SSc and 73 with IPF). The clinical data, functional indices, patterns on high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs and echocardiography were analyzed. Descriptive statistics (frequencies, median, interquartile range) and comparisons between groups (Mann – Whitney U-test for continuous variables and chi-square test for categorical variables) were performed. Factors associated with the presence of pulmonary fibrosis and emphysema were determined using regression and ROC analysis. **Results.** The results demonstrate a high prevalence of pulmonary fibrosis in SSc-ILD patients – 53.4%. The typical interstitial pneumonia pattern was detected in 8.7% of these cases. Compared with IPF, patients with fibrotic SSc-ILD had longer disease duration, better GAP (Gender, Age, Physiology) scores, and fewer comorbidities. Patients with IPF were characterized by lower FVC and a greater prevalence of pulmonary hypertension, though there were no significant differences in DL_{CO}. The main predictors of the presence of pulmonary fibrosis in patients with SSc-ILD were disease duration of more than 8 years, decreased FVC less than 80%_{pred.}, DL_{CO} less than 45%_{pred.}, and increased pulmonary artery systolic pressure greater than 35 mmHg. Patients with fibrotic SSc-ILD had lower FVC and DL_{CO} than those with non-fibrotic SSc-ILD and were more likely to develop pulmonary hypertension. Pulmonary emphysema was detected in 21.4% of patients with SSc-ILD, the main predictors of which were the presence of pulmonary fibrosis, a disease duration of more than 12 years, a decrease in DL_{CO} of less than 35%_{pred.}, and an increase in FVC/DL_{CO} of more than 1.9. **Conclusion.** This study revealed differences in clinical and functional parameters between patients with fibrotic SSc-ILD and IPF, as well as between fibrotic and non-fibrotic SSc-ILD. Additionally, this study identified factors associated with the presence of pulmonary fibrosis and emphysema in SSc.

Key words: interstitial lung diseases, systemic sclerosis, idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, nonspecific interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonia

Conflict of interests. The authors declare that they have no apparent or potential conflicts of interest related to this publication.

Funding. The authors declare the absence of external funding for the research and publication of the article.

Ethical review. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (protocol No.IPF-SSc/2024 dated 30.09.2024). All patients signed voluntary informed consent for participation in the study and publication of their medical data.

© Levina Iu.A. et al., 2025

For citation: Levina Iu.A., Trushenko N.V., Volkov A.V., Yudkina N.N., Pershina E.S., Arifullina K.A., Avdeev S.N. Clinical features and radiological findings of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 792–804 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-792-804

В понятие «фибротические интерстициальные заболевания легких» (ФИЗЛ) включен широкий спектр заболеваний. Наиболее изученным является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – ИЗЛ неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим течением, плохим прогнозом и рентгенологическим / гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1]. Другие ИЗЛ также могут проявляться прогрессирующим легочным фиброзом (ЛФ) с высокими прогностическими рисками. Особое внимание уделяется ИЗЛ в рамках системных аутоиммунных ревматических заболеваний, поскольку

наличие ИЗЛ существенно влияет на течение и прогноз у этих пациентов [2, 3].

Наиболее часто ИЗЛ встречается при системной склеродермии (ССД) – хроническом аутоиммунном заболевании, которое сопровождается фиброзом кожи, внутренних органов и сосудистой дисфункцией [4]. У 50–65 % пациентов с ССД выявляются интерстициальные изменения легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [4–6], среди которых превалирует паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) [3, 7]. По данным одного из крупнейших

клинических исследований *The European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR)* ($n = 11\,193$; 1 072 летальных исхода) показано, что ИЗЛ – одна из ведущих причин летальности (16,8 %) у пациентов с ССД [8].

У многих пациентов с ССД выявляется фибротическая форма ИЗЛ с прогрессирующим течением, что ассоциируется с худшей выживаемостью [9].

Также есть основания предполагать, что при сопутствующей эмфиземе у пациентов с ЛФ, как и при ИЛФ, течение ССД может ухудшиться [10]. По данным отдельных исследований комбинация ЛФ и эмфиземы (КЛФЭ) при ИЗЛ-ССД встречается в 7,5 % случаев у никогда не куривших людей и негативно влияет на течение и прогноз основного заболевания [11]. Таким образом, изучение ИЗЛ, ассоциированного с ССД, анализ паттернов изменений по данным КТВР и их влияния на клинические проявления и течение ССД у пациентов этой категории является крайне актуальной задачей.

Целью исследования явился сравнительный анализ клинических особенностей, КТВР-паттернов, функциональных и гемодинамических параметров у пациентов с ФИЗЛ, ассоциированным с ССД, и ИЛФ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное поперечное исследование на базе клиники пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». Исследование одобрено этическим комитетом (протокол №1РФ-SSc/2024 от 30.09.24) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- диагнозы ИЛФ и ИЗЛ-ССД, установленные мультидисциплинарной комиссией, включающей пульмонолога, ревматолога и специалиста лучевой диагностики.

Оценка паттернов изменений по данным КТВР органов грудной клетки (ОГК) проводилась экспертом-рентгенологом. Критериями диагностики нефиброзной НСИП (нфНСИП) являлись диффузные изменения по типу «матового стекла». Паттерн фиброзной НСИП (фНСИП) характеризовался, помимо зон «матового стекла», наличием тракционных бронхоэктазов / бронхиолоэктазов, наличием ретикулярных изменений и уменьшением объема легочной ткани. Отличительной чертой НСИП также являлось наличие свободной от поражения субплевральной зоны (*sparing effect*) [12]. Паттерн ОИП определялся наличием участков «сотового легкого» с преобладанием субплеврально в базальных отделах с периферическими тракционными бронхоэктазами / бронхиолоэктазами или без таковых; ретикулярными изменениями [1, 12].

Кроме того, проводилась оценка наличия сопутствующей эмфиземы (рис. 1).

Проанализированы демографические данные пациентов, клинические симптомы, функциональные параметры (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), %_{долж.}; диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), %_{долж.}), модель риска летального исхода по шкале оценки тяжести и прогноза течения ИЛФ (*Gender, Age, Physiology – GAP*), данные эхокардиографии (ЭхоКГ) (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), систолическая экскурсия в плоскости кольца трехстворчатого клапана (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion – TAPSE*), соотношение TAPSE / СДЛА; размеры правых отделов сердца). Для группы ССД оценены специфические симптомы (симптом Рейно, склеродактилия, телеангиэктазии, кожный счет по Роднану) и биомаркеры (антитела к Scl-70, антицентромерные антитела и др.).

В описательной статистике рассчитывались частоты, медиана (*Me*) и интерквартильный разброс. Сравнение непрерывных переменных между группами проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни, категориальных – по критерию χ^2 . Определение предикторов наличия у пациентов ЛФ и эмфиземы проводилось с помощью регрессионного анализа (унивариантного и мультивариантного с пошаговым включением переменных) и ROC-анализа. Пороговый уровень статистической значимости был принят 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26 (IBM Corporation, США).

Результаты

В ретроспективное продольное исследование ($n = 176$) включены пациенты с ИЗЛ-ССД ($n = 103$) и ИЛФ ($n = 73$). При проведении анализа данных КТВР ОГК среди пациентов с ИЗЛ-ССД были выделены 3 группы:

- паттерн нфНСИП – 48 (46,6 %);
- паттерн фНСИП – 46 (44,7 %);
- паттерн ОИП – 9 (8,7 %) пациентов.

При сравнении общих характеристик выявлено, что пациенты с ФИЗЛ-ССД (фНСИП и ОИП) достоверно отличались от лиц с ИЛФ по возрасту, полу и стажу заболевания (табл. 1). Пациенты с ИЛФ характеризовались более высокой оценкой по шкале GAP, большей распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и более высоким индексом коморбидности Чарльсона.

Превалирующим клиническим симптомом в обеих группах была одышка без существенных различий между пациентами с ИЛФ и ФИЗЛ-ССД. Крепитация в базальных отделах легких чаще встречалась при ИЛФ (84,1 % vs 61,8 %; $p = 0,005$).

У пациентов с ИЛФ выявлен более низкий уровень ФЖЕЛ (71,0 (55,8–80,3) % vs 80,2 (65,9–97,4) %_{долж.}; $p = 0,014$), однако не было различий по DL_{CO} (37,0 (29,5–49,0) % vs 40,5 (30,9–49,3) %_{долж.}; $p = 0,381$). Также среди пациентов с ИЛФ чаще развивалась легочная гипертензия (ЛГ) по данным ЭхоКГ (79,0 % vs 55,6 %; $p = 0,007$). Различий по частоте эмфиземы между дан-

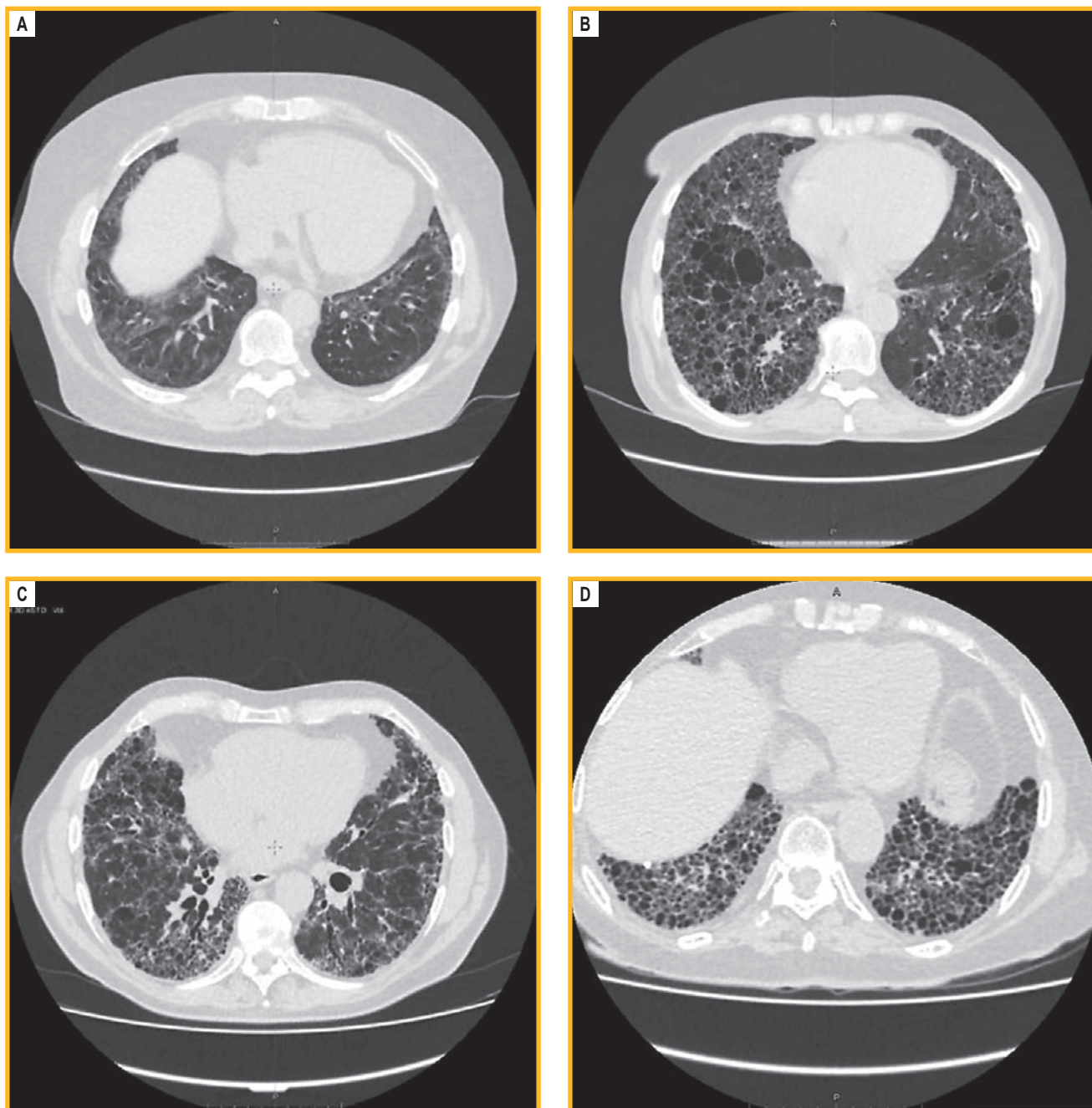


Рис. 1. Различные компьютерно-томографические паттерны у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии. Компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальный срез: А – нефиброзная / клеточная неспецифическая интерстициальная пневмония; В – сочетание фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии и эмфиземы; С – фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония; D – обычная интерстициальная пневмония

Figure 1. Computed tomographic patterns in patients with interstitial lung diseases associated with systemic sclerosis. Chest computed tomography scan, axial view: A, non-fibrous/cellular non-specific interstitial pneumonia; B, combination of fibrous non-specific interstitial pneumonia and emphysema; C, fibrous non-specific interstitial pneumonia; D, usual interstitial pneumonia

ными группами не выявлено, несмотря на большую долю курильщиков среди пациентов с ИЛФ (52,1 % vs 13,5 %; $p = 0,0001$). Основные характеристики пациентов с ИЛФ и ФИЗЛ-ССД представлены в табл. 1.

В группе пациентов с ССД проведен сравнительный анализ основных характеристик между пациентами с ФИЗЛ и лицами с нФНСИП. Пациенты с фиброзными изменениями по данным КТВР были старше, чаще являлись курильщиками и имели более длительный стаж заболевания. Кроме того, пациенты с ФИЗЛ-ССД отличались более выраженными функ-

циональными нарушениями, более высокой оценкой по шкале GAP и большей распространенностью ЛГ. С позиции основных клинических проявлений ССД при ФИЗЛ-ССД чаще выявлялись телеангиэктазии и уменьшение ротовой апертуры, тогда как среди пациентов с нефиброзирующими ИЛФ-ССД чаще отмечалось перекрестное течение ССД и полимиозита (20,8 % vs 3,6 %; $p = 0,011$) и мышечная слабость (18,8 % vs 1,8 %; $p = 0,004$) (см. табл. 1).

В ходе унивариантного регрессионного анализа выявлено, что признаками, ассоциированными с на-

Таблица 1
Основные характеристики пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии (фиброзный и нефиброзный тип)

Table 1
Main characteristics of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases associated with systemic sclerosis (fibrotic and non-fibrotic type)

Характеристики	ИЛФ	ФИЗЛ-ССД	p (ИЛФ vs ФИЗЛ-ССД)	ССД нФНСИП	p (нФНСИП ССД vs ФИЗЛ-ССД)
Возраст, годы	68 (64–73)	57 (49–65)	0,0001	52 (42–61)	0,045
Женщины, n (%)	25 (34,2)	46 (83,6)	0,0001	46 (95,8)	0,058
Стаж заболевания, мес.	48 (30–72)	149 (74–228)	0,0001	84 (48–150)	0,011
Одышка, n (%)	72 (98,6)	50 (90,9)	0,084	43 (89,6)	0,821
Крепитация, n (%)	58 (84,1)	34 (61,8)	0,005	23 (47,9)	0,157
Курение, n (%)	37 (52,1)	7 (13,5)	0,0001	0 (0)	0,014
Индекс курения, пачко-лет	41 (15–50)	10 (7,5–33)	0,045		
ССЗ, n (%)	55 (77,5)	15 (27,3)	0,0001	7 (14,6)	0,117
Индекс Чарльсона, баллы	6 (4–7)	4 (4–5)	0,002	4 (2,25–5)	0,102
Эмфизема, n (%)	23 (31,5)	17 (30,9)	0,942	5 (10,4)	0,011
ФЖЕЛ, % _{допж.}	71,0 (55,8–80,3)	80,2 (65,9–97,4)	0,014	90,4 (77,6–108)	0,02
DL _{CO} , % _{допж.}	37,0 (29,5–49,0)	40,5 (30,9–49,3)	0,381	52,4 (41,9–68,4)	0,0001
ФЖЕЛ / DL _{CO}	1,79 (1,46–2,22)	2,03 (1,63–2,38)	0,15	1,56 (1,45–1,97)	0,006
GAP, баллы	4 (4–5)	2 (1–3)	0,0001	1 (0–2)	0,0001
Линейный размер ПЖ, мм	39 (37–42,5)	32 (29–35)	0,0001	30 (28–32)	0,086
Площадь ПП, см ²	16 (14–19,5)	14,83 (13,15–18,47)	0,083	15,61 (12,87–17,33)	0,781
TAPSE, мм	23 (22–25)	20 (19–23)	0,0001	21 (19–24)	0,265
СДЛА, мм рт. ст.	48,5 (38,8–64,3)	38 (31–45,3)	0,001	32,5 (29–39,25)	0,019
TAPSE / СДЛА	0,49 (0,33–0,61)	0,55 (0,41–0,72)	0,065	0,68 (0,52–0,75)	0,02
ЛГ, n (%)	49 (79)	30 (55,6)	0,007	15 (31,3)	0,014
Перекрест полимиозит, n (%)		2 (3,6)		10 (20,8)	0,011
Перекрест ревматоидный артрит, n (%)		1 (1,8)		4 (8,4)	0,182
Кожный счет Роднана, баллы		6 (4–9)		4,5 (3–7,5)	0,151
Синдром Рейно, n (%)		54 (98,2)		48 (100)	1
Склеродактилия, n (%)		52 (94,5)		42 (87,5)	0,207
Уменьшение ротовой апертуры, n (%)		35 (63,6)		21 (43,8)	0,043
Телеангиэктазии, n (%)		41 (74,5)		26 (54,2)	0,03
Гипотония пищевода, n (%)		53 (96,4)		43 (89,6)	0,247
Мышечная слабость, n (%)		1 (1,8)		9 (18,8)	0,004
АСА, n (%)		2 (3,8)		2 (4,4)	1
Scl-70, n (%)		38 (69,1)		25 (54,3)	0,128
антиРНП, n (%)		2 (4,5)		3 (6,8)	1
антиRo, n (%)		5 (13,9)		9 (29)	0,146
антиLa, n (%)		2 (5,6)		1 (3,3)	1

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ФИЗЛ – фиброзные интерстициальные заболевания легких; ССД – системная склеродермия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; нФНСИП – нефиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; АСА – антицентромерные антитела; Scl-70 – антитела к топоизомеразе-1, антиРНП – антитела к рибонуклеопротеину; антиRo – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro); антиLa – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La).

личием ЛФ при ИЗЛ-ССД, были стаж заболевания (отношение шансов (ОШ) – 1,01 (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,00–1,01; $p = 0,022$), оценка по шкале GAP (баллы) (ОШ – 1,89; 95 %-ный ДИ – 1,32–2,72; $p = 0,001$), наличие телеангиэктазий

(ОШ – 2,48; 95 %-ный ДИ – 1,08–5,69; $p = 0,032$), снижение ФЖЕЛ (ОШ – 0,97; 95 %-ный ДИ – 0,95–0,99; $p = 0,017$), снижение DL_{CO} (ОШ – 0,96; 95 %-ный ДИ – 0,93–0,99; $p = 0,003$), увеличение СДЛА (ОШ – 1,05; 95 %-ный ДИ – 1,01–1,09; $p = 0,014$). Наличие

у пациента мышечной слабости (ОШ – 0,08 (95 %-ный ДИ – 0,01–0,66; $p = 0,019$), признаков полимиозита (ОШ – 0,14; 95 %-ный ДИ – 0,030–0,692; $p = 0,016$) и синдрома перекреста (ОШ – 0,36; 95 %-ный ДИ – 0,15–0,88; $p = 0,025$) уменьшали вероятность наличия ЛФ по данным КТВР ОГК.

При проведении множественного регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимыми предикторами наличия у пациентов с ССД ЛФ были больший стаж заболевания (ОШ – 1,01; 95 %-ный ДИ – 1,00–1,01; $p = 0,05$) и снижение DL_{CO} (ОШ – 0,96; 95 %-ный ДИ – 0,93–0,98; $p = 0,002$).

В ходе ROC-анализа выявлены пороговые значения показателей, значимо увеличивающих вероятность наличия ЛФ у пациентов с ИЗЛ-ССД: стаж заболевания > 8 лет (Se – 63,6 %, Sp – 58,3 %, площадь под кривой (Area Under the Curve – AUC) – 0,645; 95 %-ный ДИ – 0,538–0,752; $p = 0,008$), оценка по шкале GAP > 2 баллов (Se – 72,5 %, Sp – 59,5 %, AUC – 0,723; 95 %-ный ДИ – 0,619–0,827); $p < 0,0001$), снижение ФЖЕЛ < 80 %_{долж.} (Se – 69,8 %, Sp – 50 %, AUC – 0,639; 95 %-ный ДИ – 0,527–0,750; $p = 0,015$) и $DL_{CO} < 45$ %_{долж.} (Se – 73,2 %, Sp – 68,1 %, AUC – 0,734; 95 %-ный ДИ – 0,632–0,836); $p < 0,0001$), увеличение СДЛА > 35 мм рт. ст. (Se – 61,1 %, Sp – 56,2 %,

AUC – 0,634; 95 %-ный ДИ – 0,527–0,742; $p = 0,014$) (рис. 2, 3).

По данным анализа КТВР-изображений показано, что частота КЛФЭ среди пациентов с ИЛФ составила 31,5 %, а при ФИЗЛ-ССД – 30,9 %. Среди пациентов с ИЗЛ-ССД эмфизема чаще отмечалась у пациентов с фиброзным паттерном изменений (30,9 % vs 10,4 %; $p = 0,011$).

Пациенты с ФИЗЛ-ССД и наличием эмфиземы значимо отличались от лиц без признаков эмфиземы по данным КТВР по стажу заболевания, показателю DL_{CO} (35,7 (26,3–45,9) % vs 42,8 (35,6–53,5) %_{долж.}; $p = 0,033$) и площади правого предсердия. Существенных различий в основных клинических проявлениях ССД и, что важно, распространенности курения среди пациентов с ФИЗЛ-ССД с наличием и отсутствием эмфиземы (6,3 % vs 16,7 % соответственно; $p = 0,415$) не получено (табл. 2).

При сравнении пациентов с ИЛФ в группе с сопутствующей эмфиземой преобладали мужчины (95,7 % vs 52 %; $p = 0,0001$) и курильщики (91,3 % vs 33,3 %; $p = 0,0001$), отмечались более высокие показатели ФЖЕЛ (78,0 (67,0–88,5) % vs 70,0 (51,0–78,0) %_{долж.}; $p = 0,024$), а также более высокий индекс ФЖЕЛ / DL_{CO} (табл. 2).

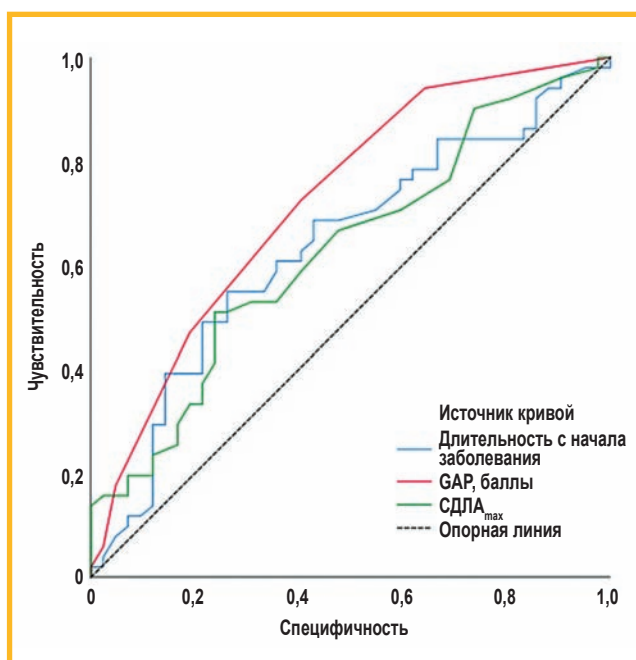


Рис 2. ROC-кривая: факторы риска наличия у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии легочного фиброза (стаж заболевания по GAP, баллы, систолическое давление в легочной артерии)

Примечание: ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов; GAP (Gender, Age, Physiology) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Figure 2. ROC curve: risk factors for the presence of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases in systemic sclerosis (disease duration according to GAP, score, systolic pressure in the pulmonary artery)

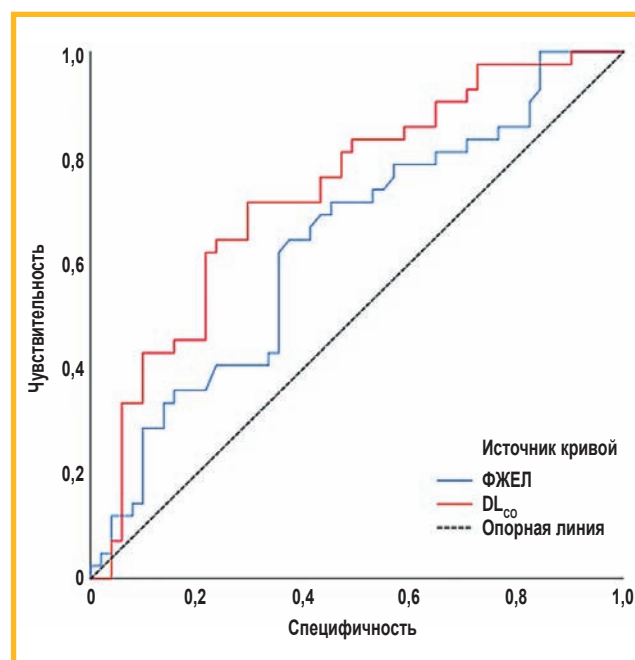


Рис 3. ROC-кривая: факторы риска наличия легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких при системной склеродермии по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (форсированная жизненная емкость легких, %_{долж.}; диффузионная способность легких по монооксиду углерода, %_{долж.})

Примечание: ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов; GAP (Gender, Age, Physiology) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода;

Figure 3. ROC curve: risk factors for the presence of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases in systemic sclerosis according to high-resolution computed tomography of the lungs (forced vital capacity, %_{pred.}; diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, %_{pred.})

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием эмфиземы при идиопатическом легочном фиброзе и фиброзном интерстициальном заболевании легких при системной склеродермии (фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония и обычная интерстициальная пневмония)

Table 2

Comparative characteristics of patients with and without emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (fibrous nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia)

Характеристики	ИЛФ с эмфиземой	ИЛФ без эмфиземы	p (ИЛФ с эмфиземой vs без эмфиземы)	ФИЗЛ-ССД с эмфиземой	ФИЗЛ-ССД без эмфиземы	p (ФИЗЛ-ССД с эмфиземой vs без эмфиземы)
Возраст, годы	71 (65–74,3)	68 (63–72)	0,214	56 (44–60,5)	59 (51–67)	0,145
Женщины, n (%)	1 (4,3)	24 (48)	0,0001	14 (82,4)	32 (84,2)	1
Стаж заболевания, мес.	39 (21,5–60)	48 (35,5–75)	0,118	202 (115–240)	112 (59–188)	0,035
Одышка, n (%)	23 (100)	49 (98)	1	17 (100)	33 (86,3)	0,309
Курение, n (%)	21 (91,3)	16 (33,3)	0,0001	1 (6,3)	6 (16,7)	0,415
Индекс курения, пачко-лет	48,5 (20–50)	20 (7–48,8)	0,093	6 (6–6)	15 (9,38–34,8)	0,13
ССЗ, n (%)	21 (91,3)	34 (70,8)	0,071	4 (23,5)	11 (28,9)	0,754
Индекс Чарльсона, баллы	6 (5–7)	5 (4–7)	0,125	4 (3,5–5)	5 (4–6)	0,239
ФЖЕЛ, % _{доп.}	78 (67–88,5)	70 (51–78)	0,024	78,4 (67,3–93,7)	82,4 (65–98,2)	0,792
DL _{CO} , % _{доп.}	33,5 (28–48,5)	37 (31–51)	0,338	35,7 (26,3–45,9)	42,8 (35,6–53,5)	0,033
ФЖЕЛ / DL _{CO}	2,03 (1,69–2,78)	1,66 (1,41–2,05)	0,031	2,13 (2,02–2,71)	1,92 (1,47–2,32)	0,029
GAP, баллы	5 (4–5)	4 (3–5)	0,244	3 (1,5–3)	2 (1–3)	0,774
Линейный размер ПЖ, мм	39 (37,5–44,5)	38,5 (37–42)	0,326	28 (26–35)	32,5 (30–35)	0,077
Площадь ПП, см ²	16 (15–19)	16,25 (14–20)	0,528	13,43 (12,18–16,12)	15,7 (13,42–19,06)	0,044
TAPSE, мм	23 (22–25)	23 (22–25)	0,725	20 (19,8–22,5)	20 (18,5–23,5)	0,859
СДЛА, мм рт. ст.	53 (40–70)	48 (35–60)	0,221	33 (30,5–51)	39 (31–44,5)	0,628
TAPSE / СДЛА	0,49 (0,29–0,58)	0,48 (0,34–0,62)	0,588	0,58 (0,40–0,70)	0,53 (0,42–0,74)	0,963
ЛГ, n (%)	17 (89,5)	32 (74,4)	0,31	8 (47,1)	22 (59,5)	0,556
Кожный счет Роднана, баллы				6 (3,5–7)	6,5 (4–11)	0,244
Синдром Рейно, n (%)				17 (100)	37 (97,4)	1
Уменьшение ротовой апертуры, n (%)				10 (58,8)	25 (65,8)	0,763
Телеангиэктазии, n (%)				14 (82,4)	27 (71,1)	0,51
Гипотония пищевода, n (%)				17 (100)	36 (94,7)	1
АСА, n (%)				0 (0)	2 (5,4)	1
Scl-70, n (%)				10 (58,8)	28 (73,7)	0,347
антиРНП, n (%)				0 (0)	2 (6,7)	1
антиRo, n (%)				1 (10)	4 (15,4)	1
антиLa, n (%)				0 (0)	2 (7,7)	1

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ФИЗЛ – фиброзные интерстициальные заболевания легких; ССД – системная склеродермия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; нФСИП – нефиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; GAP (Gender, Age, Physiology) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза; TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; АСА – антицентромерные антитела; Scl-70 – антитела к топоизомеразе-1, антиРНП – антитела к рибонуклеопротеину; антиRo – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(RO); антиLa – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La).

В ходе унивариантного регрессионного анализа выявлено, что признаками, ассоциированными с наличием эмфиземы у пациентов с ИЗЛ-ССД, были мужской пол (ОШ – 3,68; 95 %-ный ДИ – 1,0–13,5; $p = 0,049$), стаж заболевания (ОШ – 1,01; 95 %-ный ДИ – 1,00–1,01; $p = 0,032$), наличие телеангиэктазий (ОШ – 4,35; 95 %-ный ДИ – 1,19–15,91; $p = 0,026$), наличие признаков ЛФ по данным КТВР (ОШ – 3,85

(95 %-ный ДИ – 1,29–11,43; $p = 0,015$), снижение DL_{CO} (ОШ – 0,95; 95 %-ный ДИ – 0,92–0,99; $p = 0,008$) и увеличение индекса ФЖЕЛ / DL_{CO} (ОШ – 2,24; 95 %-ный ДИ – 1,13–4,44; $p = 0,021$). В ходе множественного регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимыми факторами риска наличия эмфиземы у пациентов с ИЗЛ-ССД были мужской пол (ОШ – 9,57; 95 %-ный ДИ – 1,83–50,1; $p = 0,007$),

стаж заболевания (ОШ – 1,01; 95 %-ный ДИ – 1,00–1,01; $p = 0,0017$) и DL_{CO} (ОШ – 0,95; 95 %-ный ДИ – 0,91–0,99; $p = 0,013$).

По результатам ROC-анализа подтверждено, что предикторами наличия эмфиземы у пациентов с ФИЗЛ-ССД были стаж заболевания > 12 лет (Se – 81,8 %, Sp – 66,7 %, AUC 0,753; 95 %-ный ДИ – 0,588–0,917; $p = 0,003$), значение $DL_{CO} < 35\%$ долж. (Se – 75 %, Sp – 51,6 %, AUC – 0,670; 95 %-ный ДИ – 0,567–0,772; $p = 0,001$) и индекса ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,9$ (Se – 66,7 %, Sp – 69,4 %, AUC – 0,662; 95 %-ный ДИ – 0,529–0,795; $p = 0,017$) (рис. 4).

В то же время в группе пациентов с ИЛФ предикторами наличия у пациентов эмфиземы по данным КТВР являлись наличие хронической обструктивной болезни легких (ОШ – 4,8; 95 %-ный ДИ – 1,24–18,7; $p = 0,023$), курение (ОШ – 21,0; 95 %-ный ДИ – 4,37–10,9; $p = 0,0001$) и более высокие значения ФЖЕЛ (ОШ – 1,03; 95 %-ный ДИ – 1,00–1,05; $p = 0,05$).

При проведении ROC-анализа выявлено, что ФЖЕЛ $> 70\%$ долж. (Se – 71,4 %, Sp – 53,3 %, AUC – 0,674; 95 %-ный ДИ – 0,533–0,814; $p = 0,015$) является предиктором наличия эмфиземы у пациентов с ИЛФ (рис. 5).

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ основных характеристик пациентов с ИЛФ и ФИЗЛ, ассоциированным с ССД, – ИЗЛ, которые, несмотря на схожесть патогенетических путей и паттернов изменений по данным КТВР ОГК, имеют существенные различия в клинических проявлениях, течении болезни и прогнозе.

В исследуемой выборке пациенты с ИЛФ отличались от лиц с ФИЗЛ-ССД по возрасту, полу, стажу заболевания, распространенности коморбидных заболеваний, клиническим проявлениям, характеризовались более низкими показателями ФЖЕЛ, большей распространенностью ЛГ и изменений в правых отделах сердца. Схожие результаты получены и в ряде других исследований. Пациенты с ИЛФ, как правило, – это пожилые мужчины с меньшей продолжительностью заболевания, более выраженной одышкой и худшим прогнозом [13]. Согласно данным исследований, у пациентов с ИЛФ достоверно чаще отмечаются характерные физикальные признаки (крепитация, симптом «барабанных палочек») и более низкие показатели качества жизни по сравнению с больными ИЗЛ-ССД [14]. *M. T. Durheim et al.* выявлены достоверно более низкие функциональные показатели при ИЛФ, чем при ИЗЛ-ССД: средняя ФЖЕЛ составляла 73 % долж. vs 87 % долж., а DL_{CO} – 45 % долж. vs 57 % долж. при ИЗЛ-ССД ($p < 0,0001$) [14].

Известно, что более длительный стаж заболевания ассоциирован с наличием ИЗЛ у пациентов с ССД [15]. При этом по данным современных исследований показано, что прогрессирование фиброза при ИЗЛ-ССД может происходить независимо от длительности заболевания. Так, *A. M. Hoffmann-Vold et al.* не выявлено различий в скорости прогрессирования ИЗЛ-ССД между группами пациентов с разной про-

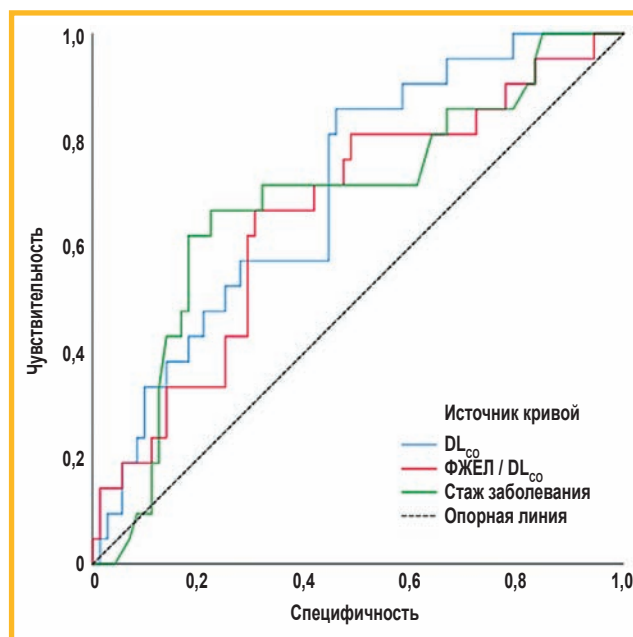


Рис. 4. ROC-кривая: предикторы наличия эмфиземы при фиброзном интерстициальном заболевании легких у пациентов с системной склеродермией (стаж заболевания, диффузионная способность легких по монооксиду углерода, % долж., соотношение форсированной жизненной емкости легких и диффузионной способности легких по монооксиду углерода)

Примечание: ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Figure 4. ROC curve: predictors of emphysema associated with fibrotic interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis (disease duration, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, % pred., ratio of forced vital capacity to diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide)

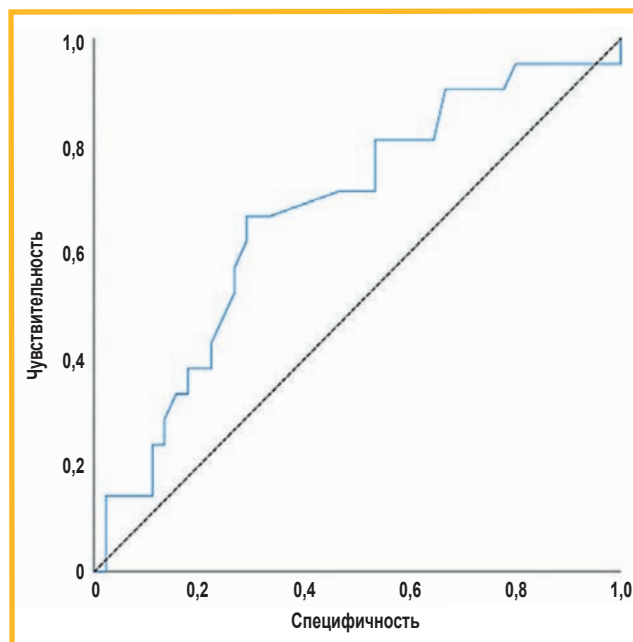


Рис. 5. ROC-кривая: форсированная жизненная емкость легких как предиктор наличия у пациентов с интерстициальным заболеванием легких эмфиземы

Примечание: ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов.

Figure 5. ROC curve: forced vital capacity as a predictor of emphysema in patients with interstitial lung disease

должительностью болезни, включая тех, у кого заболевание длилось > 15 лет [16]. В представленной работе длительность заболевания являлась одним из основных предикторов наличия ЛФ у пациентов с ИЗЛ-ССД.

Также в ходе работы выявлено, что существенная доля пациентов с ИЗЛ-ССД характеризуется наличием ЛФ по данным КТВР ОГК (фиброзный вариант НСИП – у 44,7 %, а паттерн ОИП – у 8,7 %), что соотносится с данными литературы. Так, при анализе рентгенологических паттернов у пациентов с ИЗЛ-ССД ($n = 43$) в исследовании *L.M. Diaz et al.* отмечалось преобладание НСИП 79 % ($n = 34$), в то время как ОИП наблюдалась значительно реже – в 21 % ($n = 9$) случаев [17]. В другой работе у пациентов ($n = 91$) с ИЗЛ-ССД (39,6 % – с диффузной кожной формой) паттерн НСИП выявлен в 76 % случаев, а паттерн ОИП – в 24 % [18]. Преобладание ОИП-паттерна выявлено в исследовании *А.А. Будко и соавт.*: среди 33 пациентов с фИЗЛ-ССД доля ОИП составила 73 %, а НСИП – 27 % [19].

Различия в распространенности паттерна ОИП среди пациентов с ИЗЛ-ССД могут быть обусловлены сложностью его дифференцировки с фиброзным вариантом НСИП. Особые трудности возникают при интерпретации КТ-картины у пациентов с КЛФЭ, что требует экспертной оценки врачами-рентгенологами.

При проведении сравнительной характеристики в представленном исследовании пациенты с фИЗЛ-ССД отличались от пациентов с нфНСИП-ССД более низкими показателями ФЖЕЛ и DL_{CO} , а также более частым развитием ЛГ. Предикторами наличия у пациентов ЛФ стало снижение ФЖЕЛ < 80 %_{долж.}, DL_{CO} < 45 %_{долж.}, а также повышение СДЛА > 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ и длительность заболевания > 8 лет.

Похожие данные были получены *А.А. Будко и соавт.*: выявлены предиктивные значения ФЖЕЛ < 70 %_{долж.} (относительный риск (ОР) – 4,668; $p = 0,047$) и DL_{CO} < 60 %_{долж.} (ОР – 5,333; $p = 0,013$) при прогрессирующем фИЗЛ-ССД [19]. *C.J. Ryerson et al.*, показано, что значение ФЖЕЛ является независимым предиктором летальности у пациентов с ИЗЛ-ССД в течение 1 года [20]. При этом даже при выраженном ЛФ (по показателям шкалы Goh) ФЖЕЛ может оставаться сохранной [21]. По данным ряда исследований установлено, что снижение DL_{CO} служит более чувствительным маркером прогрессирования ИЗЛ, чем динамика ФЖЕЛ. Однако при интерпретации результатов необходимо учитывать потенциальное влияние ЛГ на данный показатель. *R.G. Carbone et al.* продемонстрировано, что у пациентов с ИЗЛ-ССД ($n = 53$) при наличии паттерна ОИП при ССД значимо повышался риск ЛГ по сравнению с НСИП (ОШ – 2,64; 95 %-ный ДИ – 1,25–5,58; $p = 0,01$) [22].

В отношении иммунологических маркеров заболевания существуют данные, подтверждающие их связь с определенным паттерном ИЗЛ при ССД. Так, повышенный уровень аутоантител, включая анти-РНП и анти-SSA, наблюдался у пациентов с «сотовой» трансформацией легких, а повышенный уровень анти-Scl-70 антител – у пациентов с преобладанием

«матового стекла» [23]. Однако в ходе представленного исследования достоверных различий по лабораторным биомаркерам между пациентами с разными паттернами ИЗЛ при ССД не выявлено.

Также в ходе представленного исследования у пациентов с *overlap*-синдромом (полимиозит / ССД) реже выявлялся ЛФ по данным КТВР с преобладанием картины клеточного НСИП. В то же время данные литературных источников довольно противоречивы: по результатам некоторых исследований отмечена ассоциация анти-PM/Scl с ЛФ [24], тогда как по результатам других работ – редкое развитие ИЗЛ в этой группе пациентов [25].

Особый интерес представляет высокая распространенность эмфиземы при ИЗЛ-ССД в представленной когорте пациентов (21,4 %). Предикторами развития эмфиземы стали наличие у пациентов ЛФ по данным КТВР, стаж заболевания > 12 лет, наличие телеангиэктазий, более низкие показатели DL_{CO} (< 35 %_{долж.}), а также повышение индекса ФЖЕЛ / DL_{CO} > 1,9.

По результатам ряда исследований выявлена значительная распространенность КЛФЭ среди пациентов с ИЗЛ-ССД (10–18 %), включая никогда не куривших. Согласно данным *A. Ariani et al.*, распространенность КЛФЭ составила 18 % в общей группе ИЗЛ-ССД и 7 % – среди никогда не куривших пациентов [26]. По данным *K.M. Antoniou et al.*, эмфизема обнаружена у 12,3 % пациентов с ИЗЛ-ССД, 19,7 % – среди курильщиков и 7,5 % – среди никогда не куривших [11]. Подчеркивается, что развитие КЛФЭ при ССД может происходить независимо от курения.

Предположительным механизмом развития эмфизематозных изменений при ИЗЛ-ССД является наличие периферической васкулопатии, что объясняет снижение DL_{CO} при сохраненных объемных показателях, а также высокую долю некурящих пациентов [27].

В последние годы накапливаются данные о том, что КЛФЭ представляет собой особый фенотип ССД с неблагоприятным прогнозом. Так, *A. Ariani et al.* при анализе выживаемости выявлена достоверно более высокая смертность при КЛФЭ по сравнению с ССД без поражения легких и только эмфиземой – при ССД (ОШ – 2,8; 95 %-ный ДИ – 1,2–6,6; $p = 0,01$) [26]. *N. Champiaux et al.* установлено, что общая смертность в группе КЛФЭ достигала 36 % vs 18 % в контрольной группе пациентов с ИЗЛ-ССД без признаков эмфиземы ($p = 0,04$), при анализе выживаемости также подтвердился худший прогноз ($p = 0,02$). Также когорта пациентов с КЛФЭ характеризовалась значительно более частым развитием прекапиллярной ЛГ (44 % vs 11 %; $p < 0,0001$) и необходимостью внеплановых госпитализаций (50 % vs 25 %; $p = 0,01$) [28].

Выявлено, что пациенты с КЛФЭ при ССД характеризовались более низким значением DL_{CO} при относительно сохранной ФЖЕЛ, что согласуется с полученными результатами [11, 26, 28]. *K.M. Antoniou et al.* при сопутствующей эмфиземе наблюдалось заметное снижение уровня DL_{CO} (на 24,1 %; $p < 0,0005$), а соотношение ФЖЕЛ / DL_{CO} увеличилось (на 34,8 %; $p < 0,0005$), что указывает на непропорциональное снижение DL_{CO} при сохраненных легочных объемах [11].

У пациентов с КЛФЭ при ИЛФ продемонстрированы клиничко-функциональные характеристики, сходные с таковыми при сопутствующей эмфиземе при ИЗЛ-ССД. Распространенность КЛФЭ при ИЛФ варьируется от 8 до 28 % [29], что сопоставимо с показателями при ССД. Общие черты КЛФЭ при обоих заболеваниях включают относительно сохраненные объемы легких (ФЖЕЛ) при значительном снижении DL_{CO} [10, 29], а также более тяжелую ЛГ [30]. При этом отмечаются и различия: при ИЛФ КЛФЭ четко ассоциирован с курением, в то время как при ССД эмфизема развивается у большей доли некурящих пациентов [31].

Заключение

По результатам исследования выявлена высокая распространенность ФИЗЛ-ССД, доля которых превысила 50 %. При сравнительном анализе выявлены существенные различия между пациентами с ИЛФ и ФИЗЛ-ССД по клиническим характеристикам, функциональным легочным показателям, а также гемодинамическим нарушениям в малом круге кровообращения. Основными предикторами ЛФ у пациентов с ИЗЛ-ССД явились следующие:

- длительность заболевания > 8 лет;
- ФЖЕЛ < 80 %_{долж.}, DL_{CO} < 45 %_{долж.};
- повышение СДЛА > 35 мм рт. ст.

Отмечена высокая частота сопутствующей эмфиземы у пациентов с ИЗЛ-ССД (21,4 %), предикторами которой явились следующие факторы:

- наличие признаков ЛФ (паттерн фНСИП или ОИП) по данным КТВР;
- длительный стаж заболевания;
- снижение DL_{CO} < 35 %_{долж.};
- повышение ФЖЕЛ / DL_{CO} > 1,9.

Подчеркивается гетерогенность ИЗЛ-ССД, при которой требуется дальнейшее мультидисциплинарное изучение особенностей патогенеза, клинического течения и прогноза у пациентов данной группы.

Список сокращений

антиLa – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La)
 антиRo – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(RO)
 антиРНП – антитела к рибонуклеопротеину
 АСА – антицентромерные антитела
 ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы
 КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛФ – легочный фиброз
 НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
 нНСИП – нефиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОГК – органы грудной клетки
 ПЖ – правый желудочек
 ПП – правое предсердие
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ССД – системная склеродермия
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФИЗЛ – фиброзные интерстициальные заболевания легких
 фНСИП – фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония
 ЭхоКГ – эхокардиография
 AUC (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой
 DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
 GAP (*Gender, Age, Physiology*) – шкала оценки тяжести и прогноза течения идиопатического легочного фиброза
 ROC-кривая (*Receiver Operating Characteristic*) – графический метод оценки качества бинарных классификаторов
 Scl-70 – антитела к топоизомеразе-1
 TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца

Литература

1. 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.
2. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (6): 631–636. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636.
3. Насонов Е.Л., Ананьева Л.П., Белевский А.С. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2025; 63 (2): 119–128. DOI: 10.47360/1995-4484-2025-119-128.
4. Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023; 401 (10373): 304–318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
5. Joy G.M., Arbiv O.A., Wong C.K. et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220210. DOI: 10.1183/16000617.0210-2022.
6. Good S.D., Sparks J.A., Volkman E.R. Screening, diagnosis, and monitoring of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2024; 31 (Suppl. 1): S3–14. DOI: 10.1016/j.rcreu.2023.06.002.
7. Hyldgaard C., Bendstrup E., Pedersen A.B. et al. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: survival patterns in a population-based cohort. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (21): 4830. DOI: 10.3390/jcm10214830.
8. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1897–1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
9. Amorim F.G., Dos Santos E.R., Yuji Verrastro C.G., Kayser C. Quantitative chest computed tomography predicts mortality in systemic sclerosis: a longitudinal study. *PLoS One.* 2024; 19 (9): e0310892. DOI: 10.1371/journal.pone.0310892.
10. Kim H.J., Snyder L.D., Neely M.L. et al. Clinical outcomes of patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in the IPF-PRO registry. *Lung.* 2022; 200 (1): 21–29. DOI: 10.1007/s00408-021-00506-x.
11. Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Goh N.S. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in scleroderma-related lung dis-

- ease has a major confounding effect on lung physiology and screening for pulmonary hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (4): 1004–1012. DOI: 10.1002/art.39528.
12. Zhao J., Long Y., Li S. et al. Use of artificial intelligence algorithms to analyse systemic sclerosis-interstitial lung disease imaging features. *Rheumatol. Int.* 2024; 44 (10): 2027–2041. DOI: 10.1007/s00296-024-05681-7.
 13. Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзоева З.М. и др. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 173–183. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295>
 14. Durheim M.T., Hoffmann-Vold A.M., Eagan T.M. et al. ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000598. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000598.
 15. Jung E., Suh C.H., Kim H.A., Jung J.Y. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arch. Rheumatol.* 2018; 33 (3): 322–327. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6630.
 16. Hoffmann-Vold A.M., Allanore Y., Alves M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
 17. Diaz L.M., Velez R.J.G., García I.M. Ab0591 analysis of a cohort of patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (Suppl. 1): 1592–1592. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2673.
 18. Gerolymatou N., Koletsos N., Karakosta M. et al. AB0838 pulmonary and cardiovascular manifestations in systemic sclerosis: results from a SSC patients cohort at a tertiary centre of NW Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 1632. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5554.
 19. Будко А.А., Акулкина Л.А., Краснова Т.Н. Предикторы прогрессирования легочного фиброза при системной склеродермии: есть ли что-то новое? *Практическая пульмонология.* 2025; (2): 34–40. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13252.
 20. Ryerson C.J., O'Connor D., Dunne J.V. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using risk prediction models derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 148 (5): 1268–1275. DOI: 10.1378/chest.15-0003.
 21. Denton C.P., Goh N.S., Humphries S.M. et al. Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (5): 1870–1876. DOI: 10.1093/rheumatology/keac535.
 22. Carbone R.G., Monselise A., Barisione E. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis with usual interstitial pneumonia. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (4): 1087–1093. DOI: 10.1007/s11739-023-03267-y.
 23. Shayakhmetova R., Ananyeva L.P., Koneva O. et al. AB0454 Specificity of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis positive for A-Topo-1 and a-RNP. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80: 1254. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3591.
 24. Iniesta Arandia N., Espinosa G., Guillén Del Castillo A. et al. Anti-polymyositis/Scl antibodies in systemic sclerosis: clinical associations in a multicentric Spanish cohort and review of the literature. *J. Clin. Rheumatol.* 2022; 28 (1): e180–188. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001676.
 25. D'Aoust J., Hudson M., Tatibouet S. et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (6): 1608–1615. DOI: 10.1002/art.38428.
 26. Ariani A., Silva M., Bravi E. et al. Overall mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema related to systemic sclerosis. *RMD Open.* 2019; 5 (1): e000820. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000820.
 27. Yamakawa H., Takemura T., Iwasawa T. et al. Emphysematous change with scleroderma-associated interstitial lung disease: the potential contribution of vasculopathy? *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 25. DOI: 10.1186/s12890-018-0591-y.
 28. Champiaux N., Cottin V., Chassagnon G. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: a syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (1): 98–104. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.011.
 29. Gredic M., Karnati S., Ruppert C. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: when Scylla and Charybdis ally. *Cells.* 2023; 12 (9): 1278. DOI: 10.3390/cells12091278.
 30. Ni H., Wei Y., Yang L., Wang Q. An increased risk of pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: a meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 221. DOI: 10.1186/s12890-023-02425-4.
 31. Sangani R., Ghio A., Culp S. et al. Combined pulmonary fibrosis emphysema: role of cigarette smoking and pulmonary hypertension in a rural cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1873–1885. DOI: 10.2147/COPD.S307192.

Поступила: 18.06.25
Принята к печати: 13.10.25

References

1. 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.
2. Ananieva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (6): 631–636. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636 (in Russian).
3. Nasonov E.L., Ananyeva L.P., Belevsky A.S. [Interstitial lung diseases and autoimmunity]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2025; 63 (2): 119–128. DOI: 10.47360/1995-4484-2025-119-128 (in Russian).
4. Volkmann E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023; 401 (10373): 304–318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
5. Joy G.M., Arbib O.A., Wong C.K. et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (167): 220210. DOI: 10.1183/16000617.0210-2022.
6. Good S.D., Sparks J.A., Volkmann E.R. Screening, diagnosis, and monitoring of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Rev. Colomb. Reumatol.* 2024; 31 (Suppl. 1): S3–14. DOI: 10.1016/j.rcreu.2023.06.002.
7. Hyldgaard C., Bendstrup E., Pedersen A.B. et al. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: survival patterns in a population-based cohort. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (21): 4830. DOI: 10.3390/jcm10214830.
8. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (11): 1897–1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
9. Amorim F.G., Dos Santos E.R., Yuji Verrastro C.G., Kayser C. Quantitative chest computed tomography predicts mortality in systemic sclerosis: a longitudinal study. *PLoS One.* 2024; 19 (9): e0310892. DOI: 10.1371/journal.pone.0310892.
10. Kim H.J., Snyder L.D., Neely M.L. et al. Clinical outcomes of patients with combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in the IPF-PRO registry. *Lung.* 2022; 200 (1): 21–29. DOI: 10.1007/s00408-021-00506-x.
11. Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Goh N.S. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in scleroderma-related lung disease has a major confounding effect on lung physiology and screening for pulmonary hypertension. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (4): 1004–1012. DOI: 10.1002/art.39528.
12. Zhao J., Long Y., Li S. et al. Use of artificial intelligence algorithms to analyse systemic sclerosis-interstitial lung disease imaging features. *Rheumatol. Int.* 2024; 44 (10): 2027–2041. DOI: 10.1007/s00296-024-05681-7.
13. Chikina S.Y., Chernyak A.V., Merzoeva Z.M. et al. [Idiopathic pulmonary fibrosis registry in Russia]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 173–183. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/1295> (in Russian).
14. Durheim M.T., Hoffmann-Vold A.M., Eagan T.M. et al. ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7 (1): e000598. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000598.
15. Jung E., Suh C.H., Kim H.A., Jung J.Y. Clinical characteristics of systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arch. Rheumatol.* 2018; 33 (3): 322–327. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6630.
16. Hoffmann-Vold A.M., Allanore Y., Alves M. et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated

- interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
17. Diaz L.M., Velez R.J.G., Garcia I.M. Ab0591 analysis of a cohort of patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (Suppl. 1): 1592–1592. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2673.
 18. Gerolymatou N., Koletos N., Karakosta M. et al. AB0838 pulmonary and cardiovascular manifestations in systemic sclerosis: results from a SSC patients cohort at a tertiary centre of NW Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82: 1632. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.5554.
 19. Budko A.A., Akulkina L.A., Krasnova T.N. [Predictors of progressive pulmonary fibrosis in systemic sclerosis: is there anything new?]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2025; (2): 34–40. DOI: 10.24412/2409-6636-2025-13252 (in Russian).
 20. Ryerson C.J., O'Connor D., Dunne J.V. et al. Predicting mortality in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease using risk prediction models derived from idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015; 148 (5): 1268–1275. DOI: 10.1378/chest.15-0003.
 21. Denton C.P., Goh N.S., Humphries S.M. et al. Extent of fibrosis and lung function decline in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (5): 1870–1876. DOI: 10.1093/rheumatology/keac535.
 22. Carbone R.G., Monselise A., Barisione E. et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis with usual interstitial pneumonia. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (4): 1087–1093. DOI: 10.1007/s11739-023-03267-y.
 23. Shayakhmetova R., Ananyeva L.P., Koneva O. et al. AB0454 Specificity of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis positive for A-Topo-1 and a-RNP. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80: 1254. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3591.
 24. Iniesta Arandia N., Espinosa G., Guillén Del Castillo A. et al. Anti-polymyositis/Scl antibodies in systemic sclerosis: clinical associations in a multicentric Spanish cohort and review of the literature. *J. Clin. Rheumatol.* 2022; 28 (1): e180–188. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001676.
 25. D'Aoust J., Hudson M., Tatibouet S. et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (6): 1608–1615. DOI: 10.1002/art.38428.
 26. Ariani A., Silva M., Bravi E. et al. Overall mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema related to systemic sclerosis. *RMD Open.* 2019; 5 (1): e000820. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000820.
 27. Yamakawa H., Takemura T., Iwasawa T. et al. Emphysematous change with scleroderma-associated interstitial lung disease: the potential contribution of vasculopathy? *BMC Pulm. Med.* 2018; 18 (1): 25. DOI: 10.1186/s12890-018-0591-y.
 28. Champiaux N., Cottin V., Chassagnon G. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: a syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019; 49 (1): 98–104. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.011.
 29. Gredic M., Karnati S., Ruppert C. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: when Scylla and Charybdis ally. *Cells.* 2023; 12 (9): 1278. DOI: 10.3390/cells12091278.
 30. Ni H., Wei Y., Yang L., Wang Q. An increased risk of pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: a meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2023; 23 (1): 221. DOI: 10.1186/s12890-023-02425-4.
 31. Sangani R., Ghio A., Culp S. et al. Combined pulmonary fibrosis emphysema: role of cigarette smoking and pulmonary hypertension in a rural cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1873–1885. DOI: 10.2147/COPD.S307192.

Received: June 18, 2025

Accepted for publication: October 13, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Левина Юлия Алексеевна – ординатор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Iuliia A. Levina, Resident, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: yu1999levina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900>)

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник лаборатории клинической пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-код: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Clinical Pulmonology, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Волков Александр Витальевич – к. м. н., научный сотрудник 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); заведующий лабораторией Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10; e-mail: sandyvkl@yahoo.com (SPIN-код: 2623-6098; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>)

Alexander V. Volkov, Candidate of Medicine, Researcher, 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 Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology"; tel.: (495) 109-29-10; e-mail: sandyvkl@yahoo.com (SPIN-code: 2623-6098; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>)

Юдкина Наталья Николаевна – к. м. н., научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (495) 109-29-10; e-mail: natudkina@mail.ru (SPIN-код: 3410-3686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>)

Natalia N. Yudkina, Candidate of Medicine, Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology"; tel.: (495) 109-29-10; e-mail: natudkina@mail.ru (SPIN-code: 3410-3686; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>)

Першина Екатерина Сергеевна – к. м. н.; руководитель центра лучевой диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (SPIN-код: 7311-9276; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Ekatereina S. Pershina, Candidate of Medicine, Head of Radiation Diagnostics Center, Moscow City State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital No.1 named after N.I.Pirogov, Moscow Health Department"; Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, 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) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (SPIN-code: 7311-9276; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Арифуллина Карина Александровна – студентка Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-27-79; e-mail: arifullina.karinaa@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6787-1171>)

Karina A. Arifullina, Student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-27-79; e-mail: arifullina.karinaa@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6787-1171>)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пулмонология»; заведующий кафедрой пулмонологии 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

Левина Ю.А. – разработка концепции и дизайна исследования, ведение базы данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста

Трушенко Н.В. – идея, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Волков А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование, сбор и обработка материала; редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи

Юдкина Н.Н. – сбор и обработка материала; редактирование текста

Першина Е.С. – научное консультирование, сбор и обработка материала, редактирование текста

Арифуллина К.А. – сбор материала, написание и редактирование текста

Авдеев С.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование; редактирование текста, 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

Levina Ju.A. – research concept and design, database management, data analysis and interpretation, text writing and editing

Trushenko N.V. – conceptualization, data analysis and interpretation, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript

Volkov A.V. – conceptualization, scientific consulting, collection and processing of the material, text editing, approval of the final version of the manuscript

Yudkina N.N. – collection and processing of the material, text editing

Pershina E.S. – scientific consulting, collection and processing of the material, text editing

Arifullina K.A. – collection of the material, text writing and editing

Avdeev S.N. – conceptualization, scientific consulting, text editing, approval of the final version of the manuscript

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

Факторы риска длительной утечки воздуха после видеоторакоскопии: прогностическая модель

Ц.Ма , Е.А.Тарабрин, З.Г.Берикханов, М.Ю.Иванова, М.А.Хорькова

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

Резюме

Длительная утечка воздуха (ДУВ) является одной из частых и серьезных послеоперационных осложнений после видеоторакоскопической операции (ВТСО), при этом значительно повышается риск развития вторичных заболеваний и увеличивается период восстановления пациентов. С учетом этих последствий необходимо выявить ключевые факторы риска (ФР) и разработать инструменты для прогнозирования ДУВ. **Целью** исследования являлось определение ФР ДУВ в послеоперационном периоде после ВТСО и разработка прогностической модели. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт пациентов, перенесших ВТСО в отделении торакальной хирургии 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 сентября 2023 по сентябрь 2024 г. В исследование включены демографические, антропометрические и клинико-anamnestические параметры, тип хирургического вмешательства, а также предоперационные, интраоперационные и послеоперационные показатели. Для идентификации независимых предикторов ДУВ применялись однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Качество модели оценено с использованием индексов согласованности, калибровочных кривых и анализа кривой принятия решений (*Decision Curve Analysis* – DCA). **Результаты.** Частота ДУВ составила 23,6 %. При многофакторном анализе выявлена статистически значимая ассоциация ДУВ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (отношение шансов (OR) – 9,023; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,129–38,240) и наличием плевральных спаек (OR – 3,404; 95%-ный ДИ – 1,300–8,914). Калибровочная кривая показала хорошее соответствие между прогнозируемой и фактической вероятностью, а площадь под ROC-кривой для диагностической модели, построенной на основе выявленных факторов, составила 0,724 (95%-ный ДИ – 0,617–0,831). Для оценки практической ценности модели была построена кривая DCA. Показано, что пороговая вероятность варьируется от 0,12 до 0,82, и при пороговой вероятности > 0,12 наблюдается положительная корреляция между пороговой вероятностью и чистой выгодой модели. **Заключение.** ХОБЛ и плевральные спайки являются ФР развития ДУВ после ВТСО. Показана высокая точность и прогностическая способность разработанной прогностической модели. С помощью этой модели можно предсказать вероятность возникновения ДУВ у пациентов после ВТСО. Для пациентов с высоким риском рекомендованы профилактические меры, такие как интраоперационное использование биологических герметиков, пролонгированное дренирование плевральной полости и ранняя респираторная реабилитация.

Ключевые слова: длительная утечка воздуха, прогностическая модель, факторы риска, хроническая обструктивная болезнь легких, торакальная хирургия, легочные осложнения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование, выполненное в рамках диссертационной работы «Новый метод герметизации легочной ткани» (исполнитель – Ма Цинъюнь), одобрено Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) согласно выписке из протокола № 09-24 очередного заседания комитета от 03.04.24.

© Ма Ц. и соавт., 2025

Для цитирования: Ма Ц., Тарабрин Е.А., Берикханов З.Г., Иванова М.Ю., Хорькова М.А. Факторы риска длительной утечки воздуха после видеоторакоскопии: прогностическая модель. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 805–813. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-805-813

Risk factors for prolonged air leakage after videothoracoscopy: a predictive model

Qingyun Ma , Evgeniy A. Tarabrin, Zelimkhan G. Berikkhanov, Milena Yu. Ivanova, Maria A. Khorkova

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

Abstract

Prolonged air leak (PAL) is one of the most common and serious postoperative complications following video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), significantly increasing the risk of secondary diseases and prolonging the recovery period for patients. Considering these consequences, it is crucial to identify key risk factors and develop tools for predicting PAL. **The aim.** To determine risk factors for prolonged air leak (PAL) in the postoperative period after video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and to develop a predictive model. **Methods.** A retrospective analysis of electronic medical records was performed for patients who underwent VATS at the Department of Thoracic Surgery, 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), between September 2023 and September 2024. The study included demographic, anthropometric, clinical-anamnesic parameters, type of surgical intervention, and preoperative, intraoperative, and postoperative

indicators. Univariate and multivariate logistic regression analyses were applied to identify independent predictors of PAL. Model quality was assessed using concordance indices (AUC-ROC), calibration curves, and decision curve analysis (DCA). **Results.** The incidence of PAL was 23.6%. Multivariate analysis revealed statistically significant associations of PAL with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR = 9.023; 95% CI: 2.129 – 38.240) and the presence of pleural adhesions (OR = 3.404; 95% CI: 1.300 – 8.914). The calibration curve demonstrated good agreement between predicted and actual probabilities, and the area under the ROC curve for the diagnostic model, based on the identified factors, was 0.724 (95% CI: 0.617 – 0.831). A DCA curve was constructed to evaluate the clinical utility of the model. The results showed that the threshold probability ranged from 0.12 to 0.82, and a positive correlation was observed between threshold probability and net benefit of the model at threshold probabilities above 0.12. **Conclusion.** COPD and pleural adhesions are risk factors for prolonged air leak after VATS. The developed predictive model demonstrated high accuracy and predictive capability. This model can predict the likelihood of prolonged air leak in patients after VATS. For high-risk patients, preventive measures such as intraoperative use of biological sealants, prolonged pleural drainage, and early respiratory rehabilitation are recommended.

Key words: prolonged air leak; predictive model; risk factors; chronic obstructive pulmonary disease; thoracic surgery; pulmonary complications.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

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

Ethical review. The study was conducted as part of the thesis “A New Method for Lung Tissue Sealing” (researcher – Ma Qingyun) and was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), according to the extract from Protocol No.09-24 of the regular meeting of the committee dated April 3, 2024.

© Ma Qingyun et al., 2025

For citation: Ma Q., Tarabrin E.A., Berikkhanov Z.G., Ivanova M.Yu., Khorkova M.A. Risk factors for prolonged air leakage after videothoracoscopy: a predictive model. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 805–813 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-805-813

С быстрым развитием малоинвазивных технологий видеоторакоскопическая операция (ВТСО), преимуществами которой являются в меньшей травматичности, сокращенном времени восстановления и четкой визуализации операционного поля, постепенно заменила традиционную торакотомия [1]. Однако послеоперационные осложнения ВТСО остаются ключевой клинической проблемой, среди которых длительная утечка воздуха (ДУВ) является наиболее частым и серьезным осложнением [2].

Согласно международным торакальным консенсусам, ДУВ определялся как дренирование плевральной полости в течение ≥ 5 дней [3]. Основным механизмом связан с аномальным сообщением между дистальными альвеолами легочной паренхимы и плевральной полостью [4], что может привести к ателектазу, дыхательной недостаточности и эмпиеме. По данным литературы, частота ДУВ после ВТСО на легких составляет 5–26 % [5–8], может привести к увеличению времени дренирования плевральной полости и продолжительности госпитализации, повышению риска инфицирования плевральной полости, значительному ухудшению послеоперационного восстановления и качества жизни пациента, а также увеличению стоимости лечения, что ведет к неоправданному использованию ограниченных медицинских ресурсов [9, 10].

В настоящее время клиническое лечение ДУВ преимущественно включает консервативные методы или повторное хирургическое вмешательство. Однако эти подходы сопряжены с дополнительными инвазивными рисками, носят реактивный характер, а эффективность их вариабельна. Ключевая проблема заключается в том, что методы применяются постфактум, тогда как превентивная стратификация риска и профилактика остаются недостаточно разработанными. При создании эффективной модели оценки рисков для идентификации пациентов высокого риска с последующей активной профилактикой может снизиться частота ДУВ [11].

В рамках данного исследования произведен ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт пациентов, перенесших ВТСО в отделении торакальной хирургии 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) (УКБ № 4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) в период с сентября 2023 по сентябрь 2024 г.

Методами однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа построена прогностическая модель риска ДУВ с внутренней валидацией методом повторной выборки (*Bootstrap*).

Результаты исследования позволяют объективно прогнозировать развитие ДУВ и улучшить послеоперационные исходы, что имеет важное клиническое значение.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование клинических данных пациентов, перенесших ВТСО на легких в отделении торакальной хирургии УКБ № 4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с сентября 2023 по сентябрь 2024 г.

Оценивались следующие параметры:

- возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ);
- анамнез курения;
- сопутствующие заболевания;
- наличие дыхательной недостаточности;
- оценка физического статуса по системе классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов (*American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System* – ASA);

- объем операции;
- длина механического шва;
- продолжительность операции;
- объем кровопотери во время операции;
- наличие спаек в плевральной полости.

В исследование были включены пациенты 20–83 лет ($n = 110$: 51,82 % – женщины; средний возраст – 55,50 (42,00; 64,75) года), соответствовавшие критериям включения.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- видеоторакоскопический доступ;
- отсутствие химиотерапии или радиотерапии в анамнезе.

Критерии исключения:

- конверсия ВТСО в торакотомию;
- диагностическая ВТСО;
- инфекционные заболевания;
- заболевания кровеносной или иммунной системы;
- неизвестные аномалии в анализах крови до операции.

Пациенты ($n = 110$) были распределены на 2 группы:

- наличие ДУВ;
- отсутствие ДУВ.

Под ДУВ понималось поступление воздуха по дренажам в течение ≥ 5 дней.

Клинический процесс лечения

Всем пациентам по поводу различных заболеваний органов грудной клетки выполнены ВТСО как вариант хирургического доступа и в зависимости от основного диагноза – анатомическая, атипичная резекция легких, плеврэктомия, декортикация или комбинированные вмешательства.

В зависимости от объема вмешательства, во время операции устанавливались один или два дренажа (при стандартных резекциях легкого – обычно один, при обширных комбинированных операциях – два).

До операции абсолютных противопоказаний для хирургического вмешательства не выявлено. Во время операций использовался стандартный набор инструментов и сшивающих аппаратов. Все операции выполнялись двумя главными хирургами.

У пациентов со злокачественным заболеванием выполнялась лимфаденэктомия согласно клиническим рекомендациям.

По завершении операции проводился контроль над герметизмом для выявления возможных утечек воздуха с помощью раздувания легкого. В случае выявления утечек дефекты ушивались. В ходе операций не использовались биологические клеи и гемостатические материалы.

По завершении операции пациенты переводились в реанимационное отделение, выполнялась экстубация, после чего они переводились в торакальное хирургическое отделение. Проводился естественный отток жидкости из плевральной полости по дренажам без использования вакуумных отсасывателей. Дважды в день (утром и вечером) лечащим врачом проводил-

ся осмотр дренажей на предмет поступления воздуха и объема отделяемого, о чем делалась соответствующая запись. В случае, если объем отделяемого из плевральной полости в первые 24 ч составлял < 200 мл, а при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки легкое полностью расправлено, то пациент относился к группе отсутствия ДУВ.

Статистический анализ. Обработка данных проведена с использованием статистического пакета R (R 4.2.3). Для анализа клинических данных пациентов группы наличия ДУВ и отсутствия ДУВ проведен однофакторный анализ. Для оценки нормальности распределения непрерывных переменных использовался однообразный тест Колмогорова–Смирнова. Для нормальных распределений данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, для ненормальных распределений – в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Различия между группами для нормальных распределений оценивались с помощью t -теста, для асимметричных распределений использовался тест Манна–Уитни. Для межгруппового сравнения применялся критерий χ^2 Пирсона, категориальные данные представлены в виде n (%). Для выявления статистически значимых факторов был использован бинарный логистический регрессионный анализ. Результат представлен в виде отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). На базе пакета RMS в R была построена модель Каплана–Мейера для прогноза с использованием повторной выборки (*Bootstrap*) с 1 000 итерациями для внутренней валидации модели. Прогностическая точность модели оценивалась с помощью коэффициента соответствия (*C-index*) и графика калибровки. Для оценки практической ценности полученной модели применялась методика анализа кривой принятия решения (*Decision Curve Analysis* – DCA). Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Средний ИМТ пациентов составил 26,15 кг / м². Статус курения отмечен у 40 (36,36 %) пациентов. Сопутствующие заболевания до операции:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 12 (10,91 %) обследованных;
- злокачественные опухоли – у 45 (40,91 %);
- гипертоническая болезнь – у 52 (47,27 %);
- сахарный диабет – у 13 (11,82 %) пациентов.

Кроме того, у 49 (44,95 %) пациентов отмечено ≥ 2 баллов по шкале ASA. В послеоперационном периоде у 29 (26,36 %) пациентов исследуемой группы наблюдалась ДУВ. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Однофакторный и многофакторный анализ послеоперационной длительной утечки воздуха

По результатам статистического анализа показано, что между группами пациентов с наличием и отсутствием

Таблица 1
Характеристики групп пациентов
Table 1
Characteristics of patient groups

Параметры	Всего (n = 110)	Утечка воздуха < 5 дней (n = 81)	Утечка воздуха ≥ 5 дней (n = 29)	p
Возраст, M (Q ₁ , Q ₃)	55,50 (42,00, 64,75)	55,00 (41,00, 64,00)	58,00 (44,00, 67,00)	0,594
Пол, n (%):				0,656
• мужской	53 (48,18)	38 (46,91)	15 (51,72)	
• женский	57 (51,82)	43 (53,09)	14 (48,28)	
ИМТ, n (%):				0,208
• < 18,5	7 (6,36)	7 (8,64)	0 (0,00)	
• 18,5–23,9	34 (30,91)	23 (28,40)	11 (37,93)	
• ≥ 24	69 (62,73)	51 (62,96)	18 (62,07)	
Статус курения, n (%):				0,120
• никогда не курил	70 (63,64)	55 (67,90)	15 (51,72)	
• курение в анамнезе или в настоящее время	40 (36,36)	26 (32,10)	14 (48,28)	
Сопутствующие заболевания, n (%):				
• ХОБЛ	12 (10,91)	3 (3,70)	9 (31,03)	< 0,001
• плевральные спайки	48 (43,64)	28 (34,57)	20 (68,97)	0,001
• сахарный диабет	13 (11,82)	9 (11,11)	4 (13,79)	0,961
• злокачественное новообразование	45 (40,91)	32 (39,51)	13 (44,83)	0,617
• дыхательная недостаточность	22 (20,00)	13 (16,05)	9 (31,03)	0,083
• гипертоническая болезнь	52 (47,27)	36 (44,44)	16 (55,17)	0,321
Длина скрепочного шва, M (Q ₁ , Q ₃)	180,00 (120,00, 180,00)	180,00 (120,00, 225,00)	180,00 (120,00, 180,00)	0,773
Длительность операции, M (Q ₁ , Q ₃)	120,00 (75,00, 165,00)	105,00 (65,00, 150,00)	150,00 (120,00, 195,00)	0,004
Объем кровопотери, M (Q ₁ , Q ₃)	30,00 (0,00, 137,50)	20,00 (0,00, 100,00)	100,00 (0,00, 300,00)	0,018
Оценка по шкале ASA, n (%):				
• I	61 (55,45)	50 (61,73)	11 (37,93)	0,046
• II	49 (44,55)	31 (38,27)	18 (62,07)	0,027
Одышка по mMRC, n (%):				
• 0	69 (62,72)	53 (65,43)	16 (55,17)	0,449
• 1	37 (33,64)	26 (32,10)	11 (37,93)	0,568
• 2	4 (3,64)	2 (2,47)	2 (6,90)	0,607
Анатомическая резекция легкого, n (%)	38 (34,5)	24 (29,6)	14 (48,3)	0,113
Декортикация, n (%)	4 (3,6)	3 (3,7)	1 (3,4)	1,000
Атипичная резекция, n (%)	33 (30,0)	30 (37,0)	3 (10,3)	0,014
Анатомическая резекция + плеврэктомия, n (%)	4 (3,6)	3 (3,7)	1 (3,4)	1,000
Анатомическая резекция + атипичная резекция, n (%)	6 (5,5)	5 (6,2)	1 (3,4)	0,938
Плеврэктомия + декортикация, n (%)	19 (17,3)	10 (12,3)	9 (31,0)	0,046
Плеврэктомия + атипичная резекция, n (%)	6 (5,5)	6 (7,4)	0 (0,0)	0,303
Количество дренажей, n (%):				0,005
• 1	88 (80,00)	70 (86,42)	18 (62,07)	
• 2	22 (20,00)	11 (13,58)	11 (37,93)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ASA (American Society of Anesthesiologists physical status classification system) – система классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов; mMRC (modified Medical Research Council dyspnea scale) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета.

Таблица 2
 Результаты логистической регрессии
 Table 2
 Logistic regression results

Показатель	β	CO	Тест Вальда	p	OR	95%-ный ДИ
ХОБЛ	2,200	0,737	8,914	0,003	9,023	2,129–38,240
Плевральные спайки	1,225	0,491	6,219	0,013	3,404	1,300–8,914
Константа	-1,955	0,382	26,232	0,000	0,142	

Примечание: CO – стандартное отклонение; тест Вальда – статистический тест, используемый для проверки ограничений на параметры статистических моделей, оцененных на основе выборочных данных; OR (Odds Ratio) – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ДУВ после ВТСО существуют статистически значимые различия по следующим параметрам (см. табл. 1):

- ХОБЛ ($p < 0,001$);
- плевральные спайки ($p = 0,001$);
- длительность операции ($p = 0,004$);
- объем кровопотери во время операции ($p = 0,018$);
- оценка по шкале ASA I ($p = 0,046$) и ASA II (баллы) ($p = 0,027$);
- выполнение атипичной резекции ($p = 0,014$);
- плеврэктомии + пекортикации ($p = 0,046$);
- количество дренажных трубок ($p = 0,005$).

При включении значимых факторов однофакторного анализа в модель логистической регрессии установлено, что ХОБЛ и плевральные спайки являются независимыми предикторами для послеоперационной ДУВ после ВТСО (табл. 2).

Построение и верификация прогностической модели для предсказания длительной утечки воздуха после операции

Создание модели. Для наглядного представления результатов прогностической модели использовалось программное обеспечение R для построения шкалы, основанной на независимых факторах риска (ФР), которые имеют статистическое значение в логистическом регрессионном анализе.

На рис. 1 показано, что общая оценка ФР варьируется от 1 до 155 баллов, при этом соответствующий риск колеблется в пределах от 0,2 до 0,8. Для расчета общей оценки и более наглядного предсказания вероятности возникновения ДУВ необходимо определить сумму баллов каждого показателя, которые расположены в соответствующих строках шкалы, при этом чем больше сумма баллов, тем выше риск развития ДУВ после операции. Таким образом, шкала предоставляет возможность врачам быстро и точно оценить индивидуальный риск возникновения ДУВ у пациента, что может помочь в выборе лечебной тактики.

Оценка прогностической модели. Для оценки прогностической способности модели построена калибровочная кривая, благодаря которой показано хорошее соответствие между прогнозируемой и фактической вероятностью (рис. 2). Оценка Брайера (Brier Score) составила 0,112, что свидетельствует о хорошем уровне калибровки модели.

Для оценки точности модели была построена ROC-кривая. Площадь под кривой (Area Under the Curve – AUC) составила 0,724 (95%-ный ДИ – 0,617–0,831), что указывает на хорошую дискриминационную способность модели (рис. 3).

Для оценки практической ценности модели была построена кривая DCA. Показано, что пороговая ве-

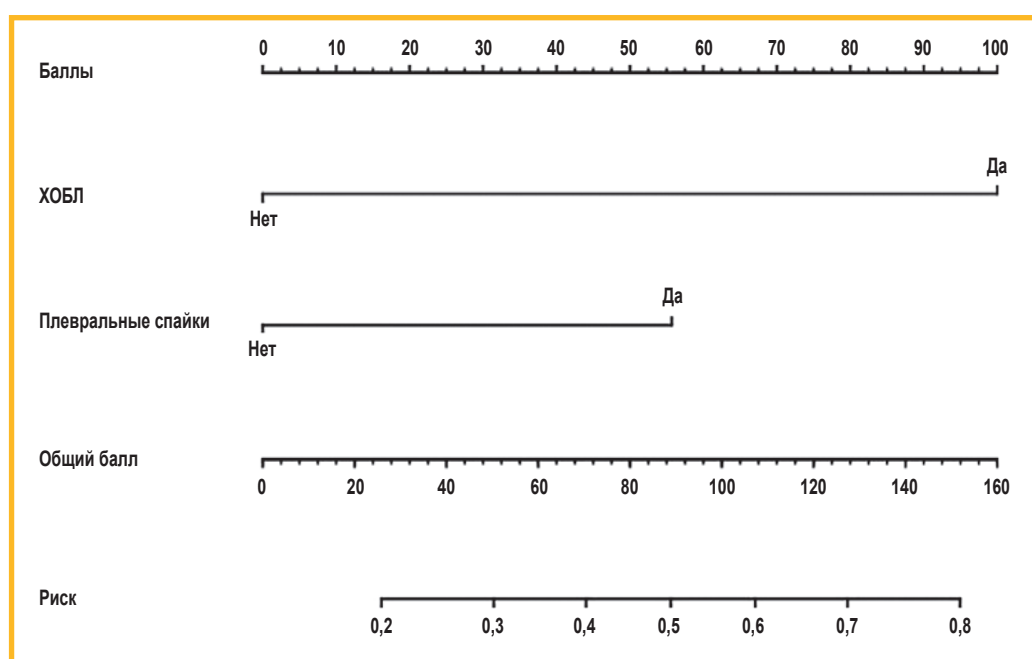


Рис. 1. Номограмма прогностической модели риска длительной утечки воздуха после видеоторакоскопических операций
 Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Nomogram of the prognostic model for the risk of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic surgery

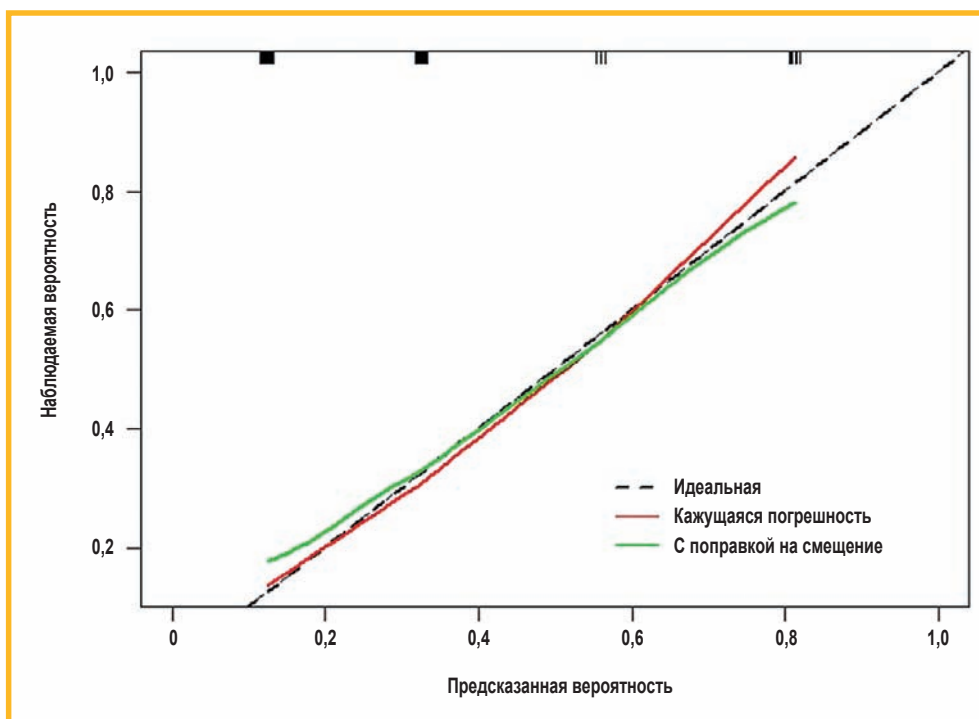


Рис. 2. Калибровочная кривая прогностической модели

Figure 2. Calibration curve of the predictive model

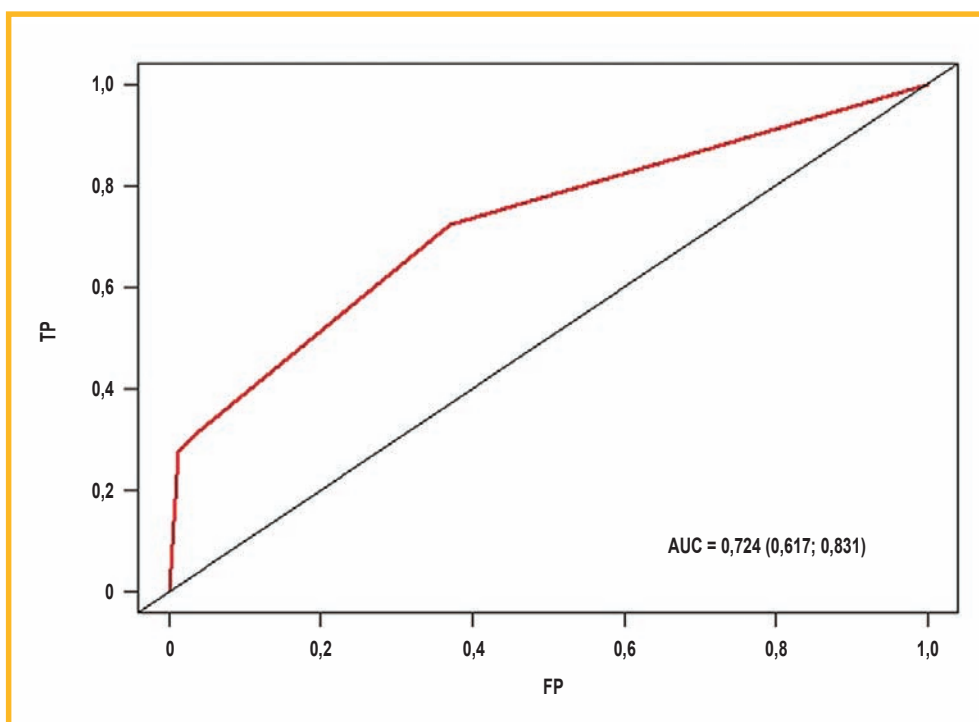


Рис. 3. ROC-кривая прогностической модели

Примечание: ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – график, позволяющий оценить качество бинарной классификации; TP (True Positive rate) – истинная положительная частота; FP (False Positive rate) – ложная положительная частота; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой.

Figure 3. ROC curve of the predictive model

роятность варьируется от 0,12 до 0,82. Когда пороговая вероятность превышает 0,12, наблюдается положительная корреляция между пороговой вероятностью и чистой выгодой модели (рис. 4).

Обсуждение

ДУВ остается одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после ВТСО, при этом увеличивается длительность дренирования плевральной полости, повышается риск инфекционных осложнений [12] и, как следствие, продлеваются сроки госпитализации и возрастают затраты на лечение [13].

Ключевой задачей современной торакальной хирургии является не только лечение уже развившейся ДУВ, но и предоперационное прогнозирование риска для своевременного применения профилактических мер. Представленное исследование было направлено на выявление независимых ФР ДУВ и создание на их основе прогностической модели.

В результате многофакторного регрессионного анализа установлено, что независимыми предикторами развития ДУВ являются наличие ХОБЛ и плевральных спаек. Спаечный процесс и развитие ДУВ взаимосвязаны, что подтверждается данными многих исследований [14] и в прогнозе развития ДУВ им отве-

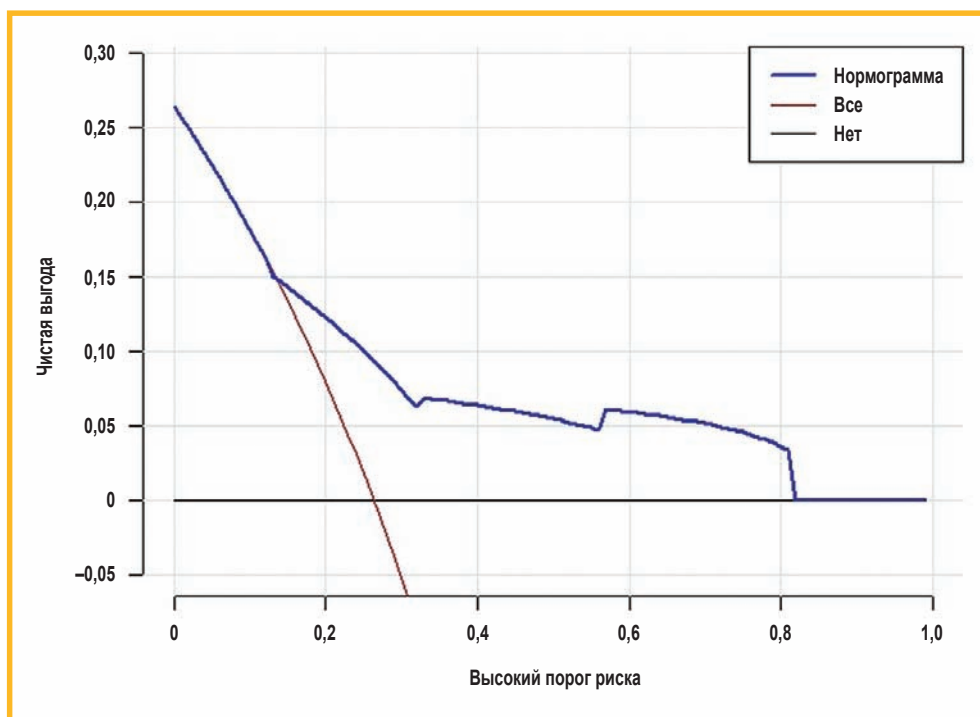


Рис. 4. DCA-кривая прогностической модели
Примечание: DCA (*Decision Curve Analysis*) – анализ кривой принятия решения.

Figure 4. DCA curve of the predictive model

дена наибольшая роль [15]. Спайки в грудной полости часто связаны с отложением фибрина в плевральной жидкости, что приводит к утолщению и постепенному сращению висцеральной и париетальной плевры. При грубом спаечном процессе у пациентов выполняется рассечение спаек, что неизбежно вызывает повреждение или даже разрыв висцеральной плевры, увеличивая вероятность повреждения ткани легкого. Однако ключевым ФР развития ДУВ является именно повреждение плевры на поверхности легкого и даже тщательное ушивание не может полностью исключить возможности утечки воздуха через проколы или микроскопические повреждения [16].

У пациентов с сопутствующей ХОБЛ может возникать ДУВ, что связано с хроническим воспалением, приводящим к разрушению стенок альвеол, накоплению воспалительных клеток и утрате эластичности легочной ткани. При этом повышается хрупкость легочной ткани, что делает вероятным утечку воздуха через зоны скрепочных швов или проколов, замедляя процесс заживления.

По результатам однофакторного анализа выявлены и другие статистически значимые переменные, такие как длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, оценка по шкале ASA, количество дренажных трубок и тип хирургического вмешательства. Хотя эти факторы не вошли в итоговую многофакторную модель как независимые предикторы, их связь с ДУВ заслуживает внимания. Увеличение длительности операции и объема кровопотери, вероятно, являются не прямыми причинами ДУВ, а маркерами более сложных клинических случаев, часто сопряженных с выраженным спаечным процессом, что требует большего объема манипуляций на легочной ткани. Аналогично, более высокий балл по шкале ASA (ASA II) отражает худший общесоматический статус пациента и наличие сопутствующих заболева-

ний, что может негативно сказываться на процессах заживления тканей.

Основная клиническая ценность разработанной прогностической модели заключается в ее простоте и практичности. Идентификация пациентов с высоким риском ДУВ на дооперационном этапе на основе всего двух ФР – ХОБЛ и плевральных спаек – позволяет хирургу целенаправленно применять интраоперационные профилактические меры. Вместо рутинного использования дорогостоящих методов у всех пациентов, модель дает возможность для персонализированного подхода. У пациентов высокого риска может быть оправдано применение таких методик, как дополнительное укрепление линии механического шва биодegradируемыми материалами, использование биологических клеев [17] или выполнение превентивного плевродеза [18, 19]. При таком селективном подходе следует ожидать не только снижения частоты ДУВ, но и оптимизации распределения ресурсов [20, 21].

Заключение

Предложена прогностическая модель для ДУВ, при использовании которой показана хорошая прогностическая способность и надежность, что подчеркивает ее потенциальную клиническую ценность. С помощью этой модели можно предсказать вероятность возникновения ДУВ у пациентов после ВТСО.

Новизна представленного исследования заключается в предоставлении простой прогностической модели, которая может быть легко применена в клинической практике для выявления пациентов с высоким риском ДУВ. Интегрируя эту модель с селективным использованием герметизирующих технологий, хирурги могут оптимизировать свою стратегию, потенциально снизить частоту ДУВ и улучшить исходы для пациентов.

В зависимости от прогноза хирурги могут более тщательно проверять герметизм легкого и использовать герметики или другие меры профилактики в случае высокой вероятности развития ДУВ. Напротив, у пациентов с низким риском ДУВ можно избежать чрезмерных вмешательств и применения дополнительных материалов.

Ограничения исследования

В работе построена модель для предсказания вероятности возникновения ДУВ после ВТСО. Однако следует отметить, что ограничения исследования заключаются в том, что модель была разработана на основе данных одного центра на ограниченной выборке. Для дальнейшего подтверждения ее надежности и расширения применимости требуется проведение многоцентровых исследований на более крупных выборках.

Литература

- Sihoe A.D.L. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology*. 2020; 25 (Suppl. 2): 49–60. DOI: 10.1111/resp.13920.
- Пишик В.Г., Маслак О.С., Оборнев А.Д. и др. Факторы риска продленного сброса воздуха после видеоторакоскопических анатомических резекций легкого. *Эндоскопическая хирургия*. 2020; 26 (3): 52–58. DOI: 10.17116/endoskop20202603152.
- Yamauchi Y., Adachi H., Takahashi N. et al. Suitable patient selection and optimal timing of treatment for persistent air leak after lung resection. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (4): 1166. DOI: 10.3390/jcm13041166.
- Hallifax R. Aetiology of primary spontaneous pneumothorax. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 490. DOI: 10.3390/jcm11030490.
- Hoeijmakers F., Hartemink K.J., Verhagen A.F. et al. Variation in incidence, prevention and treatment of persistent air leak after lung cancer surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021; 61 (1): 110–117. DOI: 10.1093/ejcts/ezab376.
- Marra A., Yankulov A. The role of new staplers in reducing the incidence of air leak. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 893–900. DOI: 10.21037/jtd-22-192.
- Иозефи К.Д., Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н. и др. Оптимальное лечение длительной утечки воздуха после резекций легкого по поводу рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2023; 4 (1): 79–93. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-8.
- Воскресенский О.В., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А. Послеоперационная негерметичность легкого у пациентов со спонтанным пневмотораксом. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2016; (8): 18–24. DOI: 10.17116/hirurgia2016818-24.
- Hua Q., Liu S., Shen L. et al. The safety and efficacy of additional chest tube placement in patients with prolonged air leaks after pulmonary resection: a propensity score-matched analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024; 11: 1484327. DOI: 10.3389/fmed.2024.1484327.
- Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А. и др. Продленный сброс воздуха после хирургического лечения рака легкого. Опыт Московского научно-исследовательского института им. П.А.Герцена. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 65 (4): 458–467. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-4-458-467.
- Иозефи К.Д., Харагезов Д.А., Лазутин Ю.Н. и др. Факторы риска и прогнозирование длительной утечки воздуха после резекции легкого у больных немелкоклеточным раком легкого. *Современные проблемы науки и образования*. 2022 (6, ч. 2): 26–26. DOI: 10.17513/spno.32133.
- Batchelor T.J.P. Enhanced recovery after surgery and chest tube management. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 901–908. DOI: 10.21037/jtd-22-1373.
- Ponholzer F., Ng C., Maier H. et al. Risk factors, complications and costs of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic surgery for primary lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 866–877. DOI: 10.21037/jtd-21-2011.

- Zhang G., Fan J., Yu Z. et al. Video-assisted thoracoscopic treatment as two-day surgery for lung neoplasms: a propensity-matched analysis. *BMC Cancer*. 2022; 22 (1): 832. DOI: 10.1186/s12885-022-09938-x.
- Sueyoshi K., Merlini M., Otsubo K. et al. Zero-leak prediction during major lung resection aiming for minimal chest drainage duration: a retrospective analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 120. DOI: 10.1186/s13019-024-02620-2.
- Liu X., Wang X., Shen L. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic (VATS) subtotal parietal pleurectomy for refractory tuberculous pneumothorax: five case-reports. *Medicine*. 2023; 102 (9): e33082. DOI: 10.1097/MD.00000000000033082.
- Leivaditis V., Skevis K., Mulita F. et al. Advancements in the management of postoperative air leak following thoracic surgery: from traditional practices to Innovative therapies. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (5): 802. DOI: 10.3390/medicina60050802.
- Sassorossi C., Congedo M.T., Nachira D. et al. Reducing post-operative alveolo-pleural fistula by applying PGA-sheets (Neoveil) after major lung resection: a historical case-control study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (7): 2719. DOI: 10.3390/jcm12072719.
- Gologorsky R.C., Alabaster A.L., Ashiku S.K. et al. Progel use is not associated with decreased incidence of postoperative air leak after nonanatomic lung surgery. *Perm. J.* 2019; 23 (2): 18–059. DOI: 10.7812/TPP/18-059.
- Tsubokawa N., Mimae T., Ito R. et al. Effectiveness of pleurodesis for postoperative air leaks after lung resection. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 2. DOI: 10.1186/s13019-023-02444-6.
- Karampinis I., Ruckes C., Doerr F. et al. ERASURE: early autologous blood pleurodesis for postoperative air leaks – a randomized, controlled trial comparing prophylactic autologous blood pleurodesis versus standard watch and wait treatment for postoperative air leaks following thoracoscopic anatomic lung resections. *Trials*. 2024; 25 (1): 20. DOI: 10.1186/s13063-023-07875-z.

Поступила: 28.08.25
Принята к печати: 28.10.25

References

- Sihoe A.D.L. Video-assisted thoracoscopic surgery as the gold standard for lung cancer surgery. *Respirology*. 2020; 25 (Suppl. 2): 49–60. DOI: 10.1111/resp.13920.
- Pisichik V.G., Maslak O.S., Osborne A.D. et al. [Risk factors for prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2020; 26 (3): 52–58. DOI: 10.17116/endoskop20202603152 (in Russian).
- Yamauchi Y., Adachi H., Takahashi N. et al. Suitable patient selection and optimal timing of treatment for persistent air leak after lung resection. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (4): 1166. DOI: 10.3390/jcm13041166.
- Hallifax R. Aetiology of primary spontaneous pneumothorax. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 490. DOI: 10.3390/jcm11030490.
- Hoeijmakers F., Hartemink K.J., Verhagen A.F. et al. Variation in incidence, prevention and treatment of persistent air leak after lung cancer surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2021; 61 (1): 110–117. DOI: 10.1093/ejcts/ezab376.
- Marra A., Yankulov A. The role of new staplers in reducing the incidence of air leak. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 893–900. DOI: 10.21037/jtd-22-192.
- Iozefi K.D., Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N. et al. [Optimal management of long-term air leakage after lung resections for cancer]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2023; 4 (1): 79–93. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-8 (in Russian).
- Voskresenskiy O.V., Gasanov A.M., Tarabrin E.A. [Absence of postoperative pulmonary impermeability in patients with spontaneous pneumothorax]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I.Pirogova*. 2016; (8): 18–24. DOI: 10.17116/hirurgia2016818-24 (in Russian).
- Hua Q., Liu S., Shen L. et al. The safety and efficacy of additional chest tube placement in patients with prolonged air leaks after pulmonary resection: a propensity score-matched analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024; 11: 1484327. DOI: 10.3389/fmed.2024.1484327.
- Pikin O.V., Ryabov A.B., Aleksandrov O.A. et al. [Prolonged air leak after surgical treatment of lung cancer. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute experience]. *Grudnaya i serdечно-*

- sosudistaya khirurgiya*. 2023; 65 (4): 458–467. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-4-458-467 (in Russian).
11. Iozefi K.D., Kharagezov D.A., Lazutin Yu.N. et al. [Risk factors and prediction of long-term air leak after lung resection in patients with non-small cell lung cancer]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022 (6, Ch. 2): 26–26. DOI: 10.17513/spno.32133 (in Russian).
 12. Batchelor T.J.P. Enhanced recovery after surgery and chest tube management. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 901–908. DOI: 10.21037/jtd-22-1373.
 13. Pohnholzer F., Ng C., Maier H. et al. Risk factors, complications and costs of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic surgery for primary lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2023; 15 (2): 866–877. DOI: 10.21037/jtd-21-2011.
 14. Zhang G., Fan J., Yu Z. et al. Video-assisted thoracoscopic treatment as two-day surgery for lung neoplasms: a propensity-matched analysis. *BMC Cancer*. 2022; 22 (1): 832. DOI: 10.1186/s12885-022-09938-x.
 15. Sueyoshi K., Merlini M., Otsubo K. et al. Zero-leak prediction during major lung resection aiming for minimal chest drainage duration: a retrospective analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 120. DOI: 10.1186/s13019-024-02620-2.
 16. Liu X., Wang X., Shen L. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic (VATS) subtotal parietal pleurectomy for refractory tuberculous pneumothorax: five case-reports. *Medicine*. 2023; 102 (9): e33082. DOI: 10.1097/MD.00000000000033082.
 17. Leivaditis V., Skevis K., Mulita F. et al. Advancements in the management of postoperative air leak following thoracic surgery: from traditional practices to Innovative therapies. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (5): 802. DOI: 10.3390/medicina60050802.
 18. Sassorossi C., Congedo M.T., Nachira D. et al. Reducing post-operative alveolo-pleural fistula by applying PGA-sheets (Neoveil) after major lung resection: a historical case-control study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (7): 2719. DOI: 10.3390/jcm12072719.
 19. Gologorsky R.C., Alabaster A.L., Ashiku S.K. et al. Progel use is not associated with decreased incidence of postoperative air leak after nonanatomic lung surgery. *Perm. J.* 2019; 23 (2): 18–059. DOI: 10.7812/TPP/18-059.
 20. Tsubokawa N., Mima T., Ito R. et al. Effectiveness of pleurodesis for postoperative air leaks after lung resection. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024; 19 (1): 2. DOI: 10.1186/s13019-023-02444-6.
 21. Karampinis I., Ruckes C., Doerr F. et al. ERASURE: early autologous blood pleurodesis for postoperative air leaks – a randomized, controlled trial comparing prophylactic autologous blood pleurodesis versus standard watch and wait treatment for postoperative air leaks following thoracoscopic anatomic lung resections. *Trials*. 2024; 25 (1): 20. DOI: 10.1186/s13063-023-07875-z.

Received: August 28, 2025

Accepted for publication: October 28, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Ма Цинъюнь – аспирант 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.: (980) 193-50-58; e-mail: tsinyun.ma@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1166-860X>)

Ma Qingyun, Postgraduate Student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (980) 193-50-58; e-mail: tsinyun.ma@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1166-860X>)

Тарабрин Евгений Александрович – д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 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.: (916) 268-23-48; e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 9626-2486; Author ID: 929139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery No.2, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 268-23-48; e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 9626-2486; Author ID: 929139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 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.: (925) 122-61-81; e-mail: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru

(SPIN-код: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Zelikhhan G. Berikkhanov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, 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.: (925) 122-61-81; e-mail: berikkhanov_z_g@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Иванова Милена Юрьевна – ординатор, Институт 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.: (918) 291-24-04; e-mail: ivanova_m_yu_1@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 3397-2507; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9917-6230>)

Milena Yu. Ivanova, Resident, 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.: (918) 291-24-04; e-mail: ivanova_m_yu_1@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 3397-2507; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9917-6230>)

Хорькова Мария Алексеевна – студентка VI курса Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (969) 121-20-02; e-mail: khorkova_m_a@student.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7986-2997>)

Maria A. Khorkova, 6th-year Student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (969) 121-20-02; e-mail: khorkova_m_a@student.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7986-2997>)

Участие авторов

Ма Ц., Тарабрин Е.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала

Ма Ц., Берикханов З.Г. – статистическая обработка

Ма Ц., Иванова М.Ю. – написание текста

Ма Ц., Берикханов З.Г., Иванова М.Ю., Хорькова М.А. – редактирование текста

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

Authors Contribution

Ma Q., Tarabrin E.A. – concept and design of the study, collection and processing of the material

Ma Q., Berikkhanov Z.G. – statistical processing and analysis

Ma Q., Ivanova M.Y. – writing the text

Ma Q., Berikkhanov Z.G., Ivanova M.Y., Khorkova M.A. – editing the text

All authors made a significant contribution to the research, 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.

Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцината у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование

С.Н.Авдеев^{1,2}, Л.А.Балыкова³, Т.И.Чудиновских⁴, Н.Э.Костина⁵, Н.М.Селезнева³, Р.С.Козлов⁶, И.В.Гостева⁷, М.Ю.Зайцев⁸, А.В.Таганов⁹ ✉, Н.Ю.Пшеничная^{9,10}, О.А.Ахвердова¹¹, К.Н.Корянова^{9,11}, Е.С.Мищенко¹¹, К.Я.Заславская³, В.С.Щербакова¹², П.А.Белый¹³

- 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
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, 68
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 610998, Россия, Киров, ул. Карла Маркса, 112
- ⁵ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области: 394066, Россия, Воронеж, Московский просп., 151
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы: 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, 2 / 44
- ⁸ Бюджетное учреждение Чувашской Республики «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики: 428017, Россия, Чебоксары, Московский просп., 47
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ¹⁰ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
- ¹¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 357532, Россия, Пятигорск, просп. Калинина, 11
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4
- ¹³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В настоящее время актуален поиск новых методов лечения внебольничной пневмонии (ВП). В связи с этим поиск новых терапевтических решений, включая применение инновационных препаратов с выраженными противовоспалительными, антиоксидантными и регенерирующими свойствами, способствующими в составе комплексной терапии предотвращать повреждения легких и минимизировать осложнения, являются особенно востребованными. **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения гексапептида сукцината (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат – препарат Амбервин® Пульмо (АП), ООО Промомед Рус, Россия) у госпитализированных пациентов с ВП. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 208$), госпитализированные с ВП, рандомизированные на 2 группы. На фоне стандартной терапии в течение 10 суток пациенты 1-й группы ($n = 104$) получали препарат АП в форме ингаляций в дозе 11,6 мг 1 раз в сутки; пациенты 2-й группы ($n = 104$) получали плацебо в форме ингаляций 1 раз в сутки. Оценка назначенной терапии проводилась по первичным и вторичным критериям эффективности и критериям безопасности. **Результаты.** Клиническое излечение к Визиту 5 (день 10) отмечено у 57 (54,81 %) пациентов.

из 104 пациентов, получавших АП (1-я группа), в группе плацебо — у 35 (36,08 %) из 97. Среднее значение времени (Mean \pm SD) в сутки до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара в группе получавших АП составило $2,54 \pm 0,89$ суток, в группе плацебо — $3,38 \pm 1,64$ суток. Статистически значимые преимущества применения АП по сравнению с получавшими плацебо в отношении остальных вторичных точек также свидетельствует о высокой эффективности применяемой терапии. По результатам проведенного анализа продемонстрирован благоприятный профиль безопасности АП. Новых данных по безопасности применения АП, которые повлияли бы на изменение профиля его безопасности, не выявлено. **Заключение.** У пациентов, получавших АП, в отличие от группы плацебо, уже на 3-и сутки терапии нормализовалась температура тела, наблюдалось облегчение симптомов заболевания, таких как кашель, отделение мокроты, головная боль, слабость, ночное потоотделение, озноб. На фоне приема АП показано снижение потребности в применении антибактериальных препаратов и уменьшение рисков развития осложнений ВП. По результатам проведенного клинического исследования доказана клиническая эффективность и фармакоэкономическая обоснованность терапии гексапептида сукцинатом.

Ключевые слова: гексапептида сукцинат, тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат, эффективность, безопасность, внебольничная пневмония.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Клиническое исследование проводилось при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

Этическая экспертиза. Данное клиническое исследование было одобрено Министерством здравоохранения Российской Федерации (рандомизированное контролируемое исследование № 552 от 27.11.24), а также Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 370 от 15.10.24). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2025

Для цитирования: Авдеев С.Н., Балькова Л.А., Чудиновских Т.И., Костина Н.Э., Селезнева Н.М., Козлов Р.С., Гостева И.В., Зайцев М.Ю., Таганов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ахвердова О.А., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Заславская К.Я., Щербаклова В.С., Белый П.А. Изучение эффективности и безопасности гексапептида сукцината у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 814–831. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831

Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Larisa A. Balykova³, Tatyana I. Chudinovskikh⁴, Natalia E. Kostina⁵, Natalia M. Selezneva³, Roman S. Kozlov⁶, Irina V. Gosteva⁷, Maxim Yu. Zaytsev⁸, Alexey V. Taganov⁹ ✉, Natalia Yu. Pshenichnaya^{9,10}, Olga A. Achverdova¹¹, Ksenia N. Koryanova^{9,11}, Ekaterina S. Mishchenko¹¹, Kira Ya. Zaslavskaya³, Victoria S. Shcherbakova¹², Petr A. Belyy¹³

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

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

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, 430005, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Karla Marksa 112, Kirov, 610027, Russia

⁵ Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh Region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, Ministry of Health of the Voronezh region: Moskovskiy prospekt 151, Voronezh, 394066, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Krupskoy 28, Smolensk, 214019, Russia

⁷ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov” Moscow City Department of Healthcare: ul. Salyama Adilya 2/44, Moscow, 123423, Russia

⁸ Budgetary Institution of the Chuvash Republic “Emergency Medical Care Hospital” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic: Moskovskiy prospekt 47, Cheboksary, 428017, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

¹⁰ Federal Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Epidemiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Novogireevskaya 3A, Moscow, 111123, Russia

- ¹¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Prospekt Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532, Russia
- ¹² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Tver State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 4, Tver’, 170100, Russia
- ¹³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

The search for treatment methods for community-acquired pneumonia (CAP) is currently urgent. Therefore, the search for new therapeutic solutions, including the use of innovative drugs with pronounced anti-inflammatory, antioxidant, and regenerative properties that help prevent lung damage and minimize complications when used as part of combination therapy, is in high demand. **The aim** of the study was to evaluate the efficacy and safety of tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate (Ambervin® Pulmo (AP), Promomed Rus LLC, Russia) in hospitalized patients with CAP. **Methods.** The study included 208 patients hospitalized with CAP and randomized into 2 groups. Along with standard therapy, patients in group 1 ($n = 104$) received tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate by inhalation for 10 days at a dose of 11.6 mg once daily; group 2 ($n = 104$) received placebo by inhalation once daily. The prescribed therapy was assessed according to primary and secondary efficacy and safety endpoints. **Results.** Clinical cure by Visit 5 (day 10) was observed in 57 (54.81%) of 104 patients receiving AP (Group 1) and in 35 (36.08%) of 97 patients in the placebo group. The mean time (\pm SD, per day) to achieving the criteria of clinical stability or discharge from the hospital was 2.54 ± 0.89 days in the AP group and 3.38 ± 1.64 days in the placebo group. Statistically significant advantages of AP over placebo in other secondary endpoints also indicate the high efficacy of the therapy. The analysis demonstrated a favorable safety profile of the study drug. No new data on the safety of AP that would affect the change in its safety profile were identified. **Conclusion.** In patients receiving tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate, compared to the placebo group, body temperature normalized as early as the third day of therapy, and the symptoms improved, including cough, sputum production, headache, weakness, night sweats, and chills. The use of AP was associated with reduced need for antibacterial medications and lower risk of developing complications of CAP. The results of the clinical trial demonstrated the clinical efficacy and pharmaco-economic feasibility of hexapeptide succinate therapy.

Key words: hexapeptide succinate, tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine succinate, efficacy, safety, community-acquired pneumonia.

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

Funding. The clinical trial was conducted with the support of Promomed Rus LLC. The sponsor had no influence on the selection of material for publication, analysis, or interpretation of the data.

Ethical review. This clinical trial was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (randomized controlled trial No.552 dated November 27, 2024) and by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from meeting minutes No.370 dated October 15, 2024). Voluntary informed consent was obtained from all patients to participate in the study.

© Avdeev S.N. et al., 2025

For citation: Avdeev S.N., Balykova L.A., Chudinovskikh T.I., Kostina N.E., Selezneva N.M., Kozlov R.S., Gosteva I.V., Zaytsev M.Yu., Taganov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Achverdova O.A., Koryanova K.N., Mishchenko E.S., Zaslavskaya K.Ya., Shcherbakova V.S., Bely P.A. Study of the efficacy and safety of hexapeptide succinate in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a single-blind, multicenter, randomized, comparative, placebo-controlled study. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 814–831 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-814-831

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из основных причин госпитализации и смертности, а также накладывает значительное бремя расходов на систему здравоохранения, что связано в первую очередь с необходимостью госпитализации и длительным периодом временной нетрудоспособности пациентов [1]. Поскольку течение заболевания варьируется от легкого, поддающегося амбулаторному лечению, до тяжелого, при котором требуется лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ранняя диагностика и определение соответствующего уровня медицинской помощи важны для улучшения долгосрочных результатов [2–5].

ВП является распространенным заболеванием, частота госпитализации при котором у пациентов в возрасте 65 лет и старше составляет около 2 % и связана с 30-дневной смертностью у 6 % госпитализированных пациентов. В исследованиях, проведенных до пандемии COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*), бактериальные возбудители были идентифицированы у 11 %, вирусный возбудитель — у 23 %, отсутствие возбудителя любой этиологии — у 62 % пациентов [6].

Согласно клиническим рекомендациям, внебольничной считается пневмония, развившаяся вне стационара, либо диагностированная в первые 48 ч с момента госпитализации. В перечень потенциальных возбудителей ВП включены > 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila*. Существенное влияние на этиологическую структуру ВП как на уровне отдельных населенных пунктов и регионов, так и глобально, могут вносить эпидемические вспышки и пандемии. Примером является пандемия инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), сезонные эпидемические вспышки гриппа, локальные эпидемические вспышки инфекций, вызванных отдельными возбудителями, такими как *L. pneumophila*, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (*Middle East Respiratory Syndrome — MERS*) и др.¹

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Пневмония (внебольничная). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_2

Следует отметить, что для атипичной ВП характерны утомляемость, лихорадка и снижение аппетита. Указанные симптомы более выражены у пациентов, инфицированных *Chlamydia psittaci pneumoniae*, тогда как кашель и выделение мокроты являются основными проявлениями *M. pneumoniae*. Плевральный выпот чаще встречается у пациентов, инфицированных *C. psittaci pneumoniae*. Кроме того, у этих пациентов также наблюдается усиление воспалительных реакций и снижение иммунитета [7].

По данным российских эпидемиологических исследований также показан высокий уровень заболеваемости ВП. У взрослого населения показатель колеблется в широком диапазоне в зависимости от возраста и составляет 1–11,6 % среди лиц молодого и среднего возраста и 25–44 % – для старших возрастных групп [8].

Антибактериальные препараты (АБП) являются «краеугольным камнем» лечения ВП, но роль дополнительной терапии, включая глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуномодуляторы, остается не до конца определенной. При комплексном ведении ВП предполагается персонализированное лечение, реабилитация после острого эпизода, рутинный скрининг сердечно-сосудистой системы и усиление профилактических мер (вакцинация). Следует отметить, что развитие прецизионной медицины, интеграция диагностики и индивидуально подобранной терапии позволит улучшить результаты и снизить глобальное бремя ВП^{2,3} [9].

Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин является сильным основанием и используется в форме фармацевтически приемлемых для организма солей. Впервые роль опиоидных энкефалинов описана в работе *R. Miller et al.* (1978) [10], а с 1988 г. препарат в виде диацетата рассматривался к применению в качестве противоязвенного средства.

Регуляторные пептиды характеризуются широким диапазоном терапевтического действия, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью вследствие наличия в их составе природных аминокислот, обладают высокой селективностью действия. В результате продолжается поиск их возможного применения при различных заболеваниях [11].

В настоящее время уже имеются убедительные данные, позволяющие определить терапевтический потенциал, основанный на механизме действия и клинической целесообразности применения солей тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина в комплексной терапии ВП [12].

В 2022 г. разработан и зарегистрирован лекарственный препарат Амбервин® Пульмо (АП) (ООО Промомед Рус, Россия) (РУ № ЛП-008604 от 07.10.22⁴, патент № ЕА038010), содержащий тирозил-D-ала-

нил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат (гексапептида сукцинат).

Препарат оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез в легких и тормозя поступление в системный кровоток одного из основных провоспалительных медиаторов – интерлейкина (IL)-6, а также других провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), белок HMGB1) и повышая образование цитокинов IL-10 и фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF), оказывающих противовоспалительное действие и повышающих защитные силы организма. Являясь аналогом лей-энкефалина, лекарственный препарат оказывает вазопротективное действие, снижая проницаемость сосудистой стенки и предотвращая разрушение эндотелия, повышает толерантность к гипоксии, предотвращает и снижает выраженность острого повреждения легких, уменьшает риск снижения оксигенации и развития вторичных бактериальных осложнений [13].

Рассматриваемый препарат за счет включенного в структуру гексапептида, фрагмента янтарной кислоты, проявляет антиоксидантные, антигипоксические свойства, в т. ч. в альвеолярных клетках легочной ткани, эпителиальных клетках средних и верхних отделов дыхательной системы, ингибирует перекисное окисление липидов, улучшает структуру и функции мембран клеток, снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, повышает резистентность организма к различным повреждающим факторам [13]. Расчет выборки основывался на данных исследования III фазы эффективности и безопасности препарата цефтаролин по сравнению с цефтриаксоном при лечении взрослых пациентов с ВП [14]. По данным исследования, частота клинического излечения среди пациентов составляла 74,6 и 67,1 % для групп цефтаролина и цефтриаксона соответственно.

Гексапептида сукцинат стимулирует процессы регенерации и заживления, способствует восстановлению поврежденных тканей, в т. ч. эпителиальных клеток альвеол, поддержанию структурного гомеостаза, снижению выраженности интерстициального отека в нижних отделах дыхательных путей (альвеолы, бронхи, бронхиолы), нормализует микроциркуляцию в зоне повреждения, обладает противовоспалительным, дезинтоксикационным, антиоксидантным, репаративным и иммуномодулирующим действиями, повышая эффективность проводимой противовирусной и антибактериальной терапии (АБТ).

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат, тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат) у госпитализированных пациентов с ВП.

² Приказ Минздрава СССР от 09.06.86 № 465 «О разрешении к медицинскому применению». Доступно на: https://lawrussia.ru/texts/legal_310/doc310a781x192.htm

³ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Даларгин. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&f=&Tra de NmR=%d0%94%d0%b0%d0%bb%d0%b0%d1%80%d0%b3%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

⁴ Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Амбервин® Пульмо. Доступно на: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=039759a5-b237-4329-9b3f-000ff9292fcf

Препарат выпускается в лекарственной форме «лиофилизат» для приготовления раствора для внутримышечного введения и раствора для ингаляций.

Материалы и методы

Выполнено простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование III фазы, включавшее в себя следующие этапы:

- скрининг – ≤ 1 суток;
- рандомизация – ≤ 1 суток;
- терапия – ≤ 10 суток;
- наблюдение – ≤ 7 суток.

Длительность участия пациента в исследовании составила ≤ 19 суток. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

Исследование выполнено в период с 24.12.24 по 04.07.25 в 12 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Выбор популяции и критериев для оценки первичной конечной точки основан на рекомендациях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration – FDA*, 2020) по исследованиям лекарственных препаратов для лечения пневмонии⁵ и отечественных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Пневмония (внебольничная)» (2024)⁶. В соответствии с рекомендациями руководства Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH E9*)⁷ для насто-

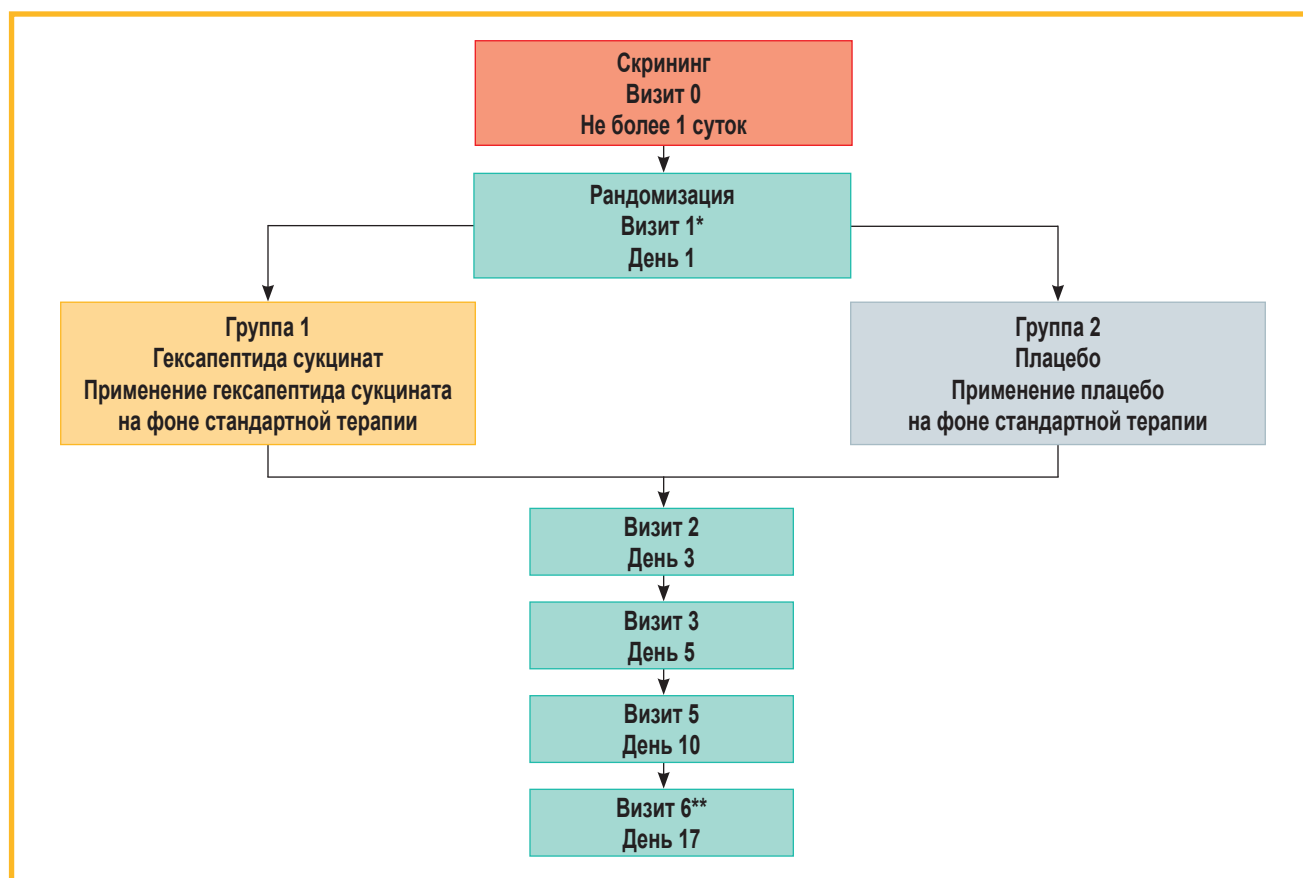


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования

Примечание: SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом; * – Визит 1 может совпадать с Визитом 0. Если Визит 1 и Визит 0 совпадают, то физикальный осмотр, оценка основных жизненно важных показателей, регистрация сопутствующей терапии, пульсоксиметрия с измерением уровня насыщенности крови кислородом повторно не проводятся, оценка критериев включения и невключения проводится непосредственно перед рандомизацией, а критерии исключения оцениваются после применения препарата; ** – Визит может быть проведен посредством телефонного звонка.

Figure 1. Study design flowchart

Note: * – Visit 1 may coincide with Visit 0. If Visit 1 and Visit 0 coincide, physical examination, vital sign assessment, concomitant medication recording, and pulse oximetry with blood oxygen saturation measurement will not be repeated. Inclusion and exclusion criteria will be assessed immediately before randomization, and withdrawal criteria will be assessed after drug administration; ** – The visit may be conducted via telephone call.

⁵ U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2020. Доступно на: <https://www.fda.gov/media/75149/download>

⁶ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония у взрослых. 2024. Доступно на: http://disuria.ru/_ld/16/1646-kr24J13-J18MZ.pdf

⁷ European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. Scientific guideline. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>

ящего исследования превосходства основной анализ первичного параметра эффективности проводился в популяции пациентов с назначенным лечением (*intention to treat population* – ИТТ), также проведен дополнительный анализ в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (*Per Protocol* – РР).

Критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия (информационного листка пациента) на участие в клиническом исследовании;
- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–65 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия (информационного листка пациента);
- установленный диагноз ВП: развитие заболевания вне стационара, либо в первые 48 ч с момента госпитализации;
- наличие у пациента рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани;
- наличие у пациента по крайней мере 2 клинических симптомов и признаков (остро возникшая лихорадка в начале заболевания ($t > 38,0$ °C);
- кашель с мокротой;
- объективные признаки (отставание пораженной стороны грудной клетки при дыхании, усиление голосового дрожания, укорочение (притупление) перкуторного звука над пораженным участком легкого, появление бронхиального дыхания, наличие фокуса мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии; лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / л$ и / или палочкоядерный сдвиг ($> 10 \%$));
- потребность в терапии ВП в условиях стационара;
- согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 мес. после его окончания.

В исследовании могли принять участие: женщины, предъявившие отрицательный тест на беременность и использующие надежные средства контрацепции, неспособные к деторождению (в анамнезе – гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза > 1 года) или мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе.

Критерии невключения:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов АП, АБП;
- препятствия или невозможность выполнения внутримышечных / внутривенных инъекций и / или ингаляций;
- артериальная гипотензия (снижение артериального давления $< 100 / 60$ мм рт. ст.) на момент скрининга и / или наличие гипотонических кризов в анамнезе;
- необходимость в проведении лечения пневмонии в ОРИТ на момент скрининга;
- оценка по шкале CRB-65 ≥ 3 баллов на скрининге / рандомизации;
- наличие бронхоспазма на скрининге / рандомизации;

- признаки нозокомиальной пневмонии (развитие заболевания позже 48 ч пребывания в стационаре);
- применение АБП системного действия длительно – стью ≥ 2 дней, менее чем за 3 мес. до скрининга;
- доказанное или предполагаемое инфицирование атипичными или резистентными возбудителями (микоплазмы, хламидии, легионеллы, пневмоцисты, аспергиллы, синегнойная палочка, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, энтеробактерии, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и т. п.);
- положительный тест на наличие РНК / антигена SARS-CoV-2 на скрининге;
- перенесенный COVID-19 менее чем за 6 мес. до скрининга;
- наличие у пациента выраженной иммуносупрессии, включая инфекцию вирусом иммунодефицита человека, врожденные иммунодефициты, состояние после трансплантации донорских органов и тканей в анамнезе, а также применение химиотерапии и / или иммунодепрессантов в течение 6 нед. до начала скрининга;
- длительная терапия ГКС системного действия в фармакодинамических дозах (> 10 мг в сутки при расчете на преднизолон);
- доказанная или предполагаемая аспирация, обусловленная эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии;
- предшествующее пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, местах временного размещения беженцев;
- выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела $< 16,0$ кг / м²) на момент скрининга;
- хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого и крайне тяжелого течения и / или бронхиальная астма (БА), при которых требуется терапия ингаляционными и / или системными ГКС);
- муковисцидоз, бронхоэктазы, туберкулез в анамнезе;
- заболевания / состояния, характеризующиеся постоянной продукцией гнойной мокроты;
- полное или неполное сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов, в т. ч. в анамнезе;
- язвенный колит, болезнь Крона;
- эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- кровотечение или перфорация язвы желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (*New York Heart Association* – NYHA) на момент скрининга;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- нарушение функции печени (не менее чем трехкратное превышение верхней границы нормы (ВГН) уровня аспаратаминотрансферазы и / или аланинаминотрансферазы и / или общего билирубина $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга;

- нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации по расчетной формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) < 45 мл / мин) или потребность в диализе на момент скрининга;
- наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой *in situ*;
- алкогольная, фармакологическая и / или наркотическая зависимость в анамнезе и / или на момент скрининга;
- эпилепсия в анамнезе;
- шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга;
- беременность пациентки или период грудного вскармливания;
- потребность в применении препаратов из списка запрещенной терапии;
- нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры Протокола (по мнению врача-исследователя);
- участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес. до включения в исследование;
- прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Критерии исключения из клинической части исследования (решение об исключении субъекта из исследования принимает врач-исследователь. Пациент должен быть выведен из исследования сразу при возникновении любой из следующих ситуаций):

- отказ пациента от участия в исследовании;
- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании;
- потребность в смене > 1 АБП в период исследования;
- необходимость назначения или прием запрещенной терапии / процедур;
- ошибочное включение пациента, несоответствующего критериям включения и / или соответствующего критериям невключения;
- беременность пациентки;
- потеря контакта с участником исследования (после 3 документированных попыток связаться по телефону в течение 96 ч); другие административные причины.

В рамках клинического исследования пациенты с ВП, соответствовавшие всем критериям включения и не соответствовавшие ни одному из критериев невключения, были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1 : 1:

- пациенты 1-й группы ($n = 104$) получали препарат АП ингаляционно в дозе 11,6 мг 1 раз в сутки

на фоне стандартной терапии в течение 10 суток с помощью небулайзера до полного опустошения резервуара, в течение 10–40 мин);

- пациенты 2-й группы ($n = 104$) получали ингаляционно плацебо (натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9%-ный) 1 раз в сутки на фоне стандартной терапии в течение 10 дней с помощью небулайзера до полного опустошения резервуара, в течение 10–40 мин).

Применение АП / плацебо осуществлялось в условиях стационара.

Пациенты получали стандартную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации¹.

Процедуру скрининга прошли 209 пациентов, 208 из которых были рандомизированы на 2 группы. Во время проведения исследования из группы плацебо были исключены 7 пациентов по причине соответствия критерию исключения. Длительность участия пациента в исследовании составила ≤ 19 дней. Схема распределения пациентов по группам представлена на рис. 2.

Исходная характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Критерии оценки эффективности

Первичный критерий эффективности. Число пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10). Под клиническим излечением понималось соблюдение следующих условий:

- нормализация температуры (от 36,4 до 36,9 °С) в течение ≥ 48 ч;
- отсутствие симптомов интоксикации;
- частота дыхания < 20 в минуту (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови < 10×10^9 / л, нейтрофилов < 80 %, юных форм < 6 %;
- отсутствие потребности в АБТ.

Вторичные критерии эффективности терапии (основные). Среди вторичных критериев эффективности терапии основными считались следующие:

- время (дни) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара (в зависимости от того, что наступило ранее);
- оценка пациентом симптомов заболевания по 4-балльной шкале оценки;
- число пациентов, у которых температура тела понизилась до субфебрильных цифр (< 37,8 °С) (для пациентов, у которых при рандомизации температура тела составляла > 38,0 °С) при 2 измерениях с интервалом 8 ч к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- изменение показателя насыщенности крови кислородом (SpO_2) к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10) относительно скрининга;
- изменение показателя С-реактивного белка (СРБ) к Визитам 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10) относительно скрининга;

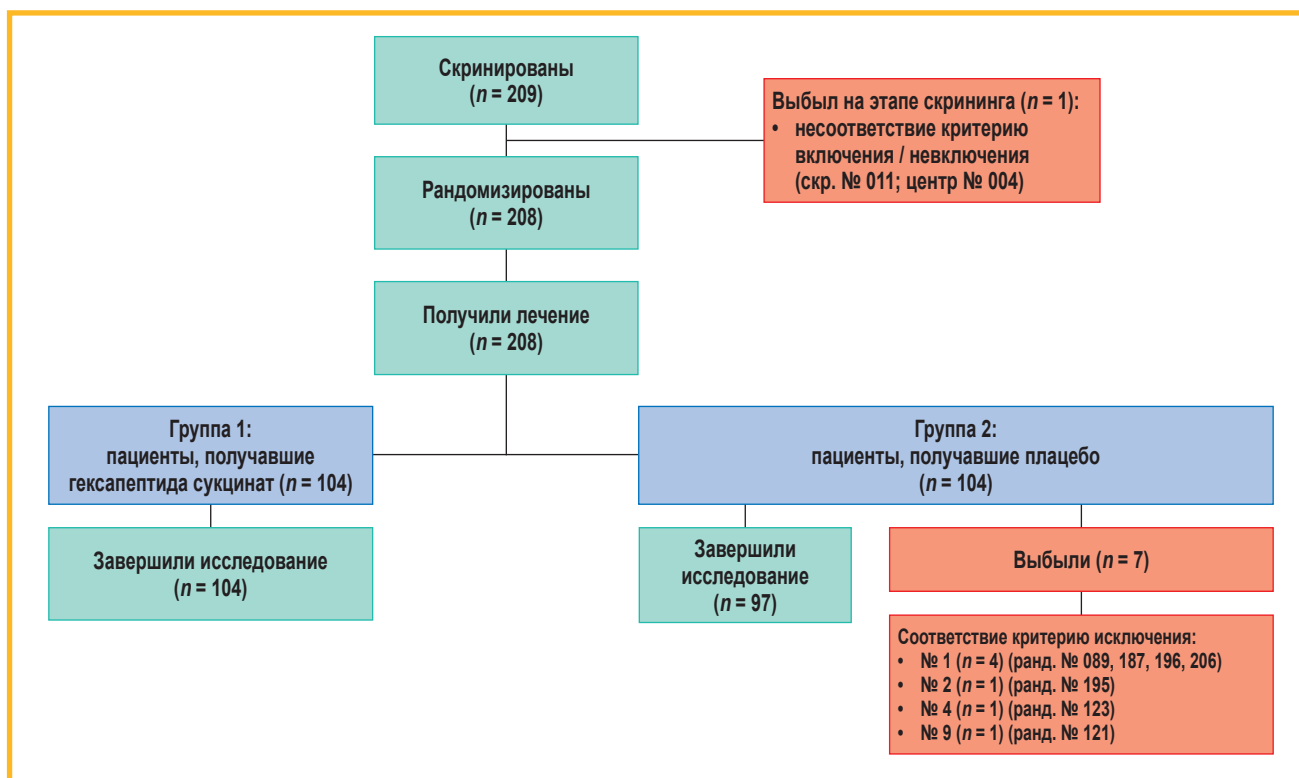


Рис. 2. Схема распределения пациентов по группам
Figure 2. Distribution of patients into the groups

Таблица 1
Исходная характеристика участников исследования
Table 1
Baseline characteristics of study participants

Показатель	Гексапептида сукцинат	Плацебо
Демографические и антропометрические данные		
Пол, n (%):		
• мужской	51 (49,04)	51 (49,04)
• женский	53 (50,96)	53 (50,96)
Средний возраст, годы, M ± SD	43,45 ± 11,90	44,05 ± 12,44
Масса тела, кг, M ± SD	80,10 ± 19,61	80,08 ± 16,21
Рост, см, M ± SD	171,98 ± 9,24	171,76 ± 8,88
Индекс массы тела, кг / м ² , M ± SD	26,92 ± 5,48	27,09 ± 4,80
Сопутствующие заболевания, n (%)	52 (50,00)	51 (49,04)

- число пациентов, которым потребовались искусственная вентиляция легких (ИВЛ), перевод в ОРИТ, продолжение лечения в стационарных условиях после 10 дней терапии;
- отсутствие осложнений ВП, при которых потребовалось лечение в стационарных условиях к Визиту 2 (день 3), 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- число пациентов с отсутствием потребности в АБТ к Визитам 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10), Визитам 3 (день 5), 4 (день 7), 5 (день 10);
- число пациентов с клинической неэффективностью к Визиту 5 (день 10) (под клинической неэффективностью понималось отсутствие достижения одного или нескольких условий клинического излечения);
- число пациентов с неопределенным исходом к Визиту 5 (день 10).
Оценка симптомов заболевания пациентом по шкале самооценки (в баллах) представлена в табл. 2.
Под неопределенным исходом понималось исключение пациента из исследования по причинам, не связанным с его состоянием (отказ от участия в исследовании, административные причины и т. д.).

Критерии оценки безопасности

- Перечень параметров безопасности:
- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;

Таблица 2
Оценка симптомов заболевания пациентом по шкале самооценки*, баллы (Mean ± SD)
Table 2
Patient's assessment of disease symptoms using the self-assessment scale*, points (Mean ± SD)

Визит	Гексапептида сукцинат	Плацебо	p
Кашель			
Скрининг	2,10 ± 0,43	2,09 ± 0,46	0,9233
Визит 2 (день 3)	1,58 ± 0,59	1,88 ± 0,46	< 0,0001
Визит 3 (день 5)	1,07 ± 0,53	1,47 ± 0,60	< 0,0001
Визит 4 (день 7)	0,64 ± 0,59	1,14 ± 0,54	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,26 ± 0,46	0,69 ± 0,55	< 0,0001
Одышка			
Скрининг	0,63 ± 0,71	0,84 ± 0,73	0,0389
Визит 2 (день 3)	0,26 ± 0,54	0,54 ± 0,66	0,0005
Визит 3 (день 5)	0,15 ± 0,41	0,30 ± 0,54	0,0276
Визит 4 (день 7)	0,05 ± 0,21	0,11 ± 0,35	0,1363
Визит 5 (день 10)	0,03 ± 0,22	0,03 ± 0,17	0,6081
Отделение мокроты			
Скрининг	1,44 ± 0,67	1,59 ± 0,63	0,1527
Визит 2 (день 3)	0,98 ± 0,64	1,45 ± 0,65	< 0,0001
Визит 3 (день 5)	0,60 ± 0,70	0,92 ± 0,64	0,0004
Визит 4 (день 7)	0,34 ± 0,58	0,57 ± 0,59	0,0016
Визит 5 (день 10)	0,11 ± 0,37	0,22 ± 0,44	0,0193
Боль в грудной клетке			
Скрининг	0,43 ± 0,75	0,45 ± 0,71	0,6256
Визит 2 (день 3)	0,23 ± 0,53	0,29 ± 0,61	0,5365
Визит 3 (день 5)	0,10 ± 0,38	0,20 ± 0,51	0,0786
Визит 4 (день 7)	0,03 ± 0,17	0,05 ± 0,22	0,4139
Визит 5 (день 10)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Мышечная боль			
Скрининг	0,56 ± 0,72	0,55 ± 0,75	0,8086
Визит 2 (день 3)	0,16 ± 0,42	0,23 ± 0,53	0,4204
Визит 3 (день 5)	0,07 ± 0,25	0,11 ± 0,38	0,4849
Визит 4 (день 7)	0,04 ± 0,19	0,05 ± 0,30	0,7980
Визит 5 (день 10)	0,01 ± 0,10	0,02 ± 0,14	0,5251
Головная боль			
Скрининг	0,63 ± 0,78	0,81 ± 0,85	0,1054
Визит 2 (день 3)	0,20 ± 0,43	0,40 ± 0,62	0,0174
Визит 3 (день 5)	0,13 ± 0,37	0,14 ± 0,38	0,8511
Визит 4 (день 7)	0,03 ± 0,22	0,08 ± 0,28	0,0427
Визит 5 (день 10)	0,01 ± 0,10	0,03 ± 0,17	0,2831
Озноб			
Скрининг	1,03 ± 0,88	1,30 ± 0,77	0,0182
Визит 2 (день 3)	0,23 ± 0,47	0,55 ± 0,68	0,0001
Визит 3 (день 5)	0,07 ± 0,29	0,20 ± 0,47	0,0152
Визит 4 (день 7)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Визит 5 (день 10)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,0182

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 823

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 822

Слабость			
Скрининг	1,95 ± 0,73	1,85 ± 0,70	0,2422
Визит 2 (день 3)	1,30 ± 0,70	1,59 ± 0,80	0,0038
Визит 3 (день 5)	0,86 ± 0,67	1,27 ± 0,71	< 0,0001
Визит 4 (день 7)	0,42 ± 0,55	1,05 ± 0,78	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,14 ± 0,43	0,60 ± 0,70	< 0,0001
Ночное потоотделение			
Скрининг	1,20 ± 0,95	1,09 ± 0,90	0,4415
Визит 2 (день 3)	0,56 ± 0,68	0,93 ± 0,81	0,0008
Визит 3 (день 5)	0,25 ± 0,46	0,44 ± 0,68	0,0609
Визит 4 (день 7)	0,05 ± 0,26	0,28 ± 0,54	< 0,0001
Визит 5 (день 10)	0,03 ± 0,17	0,06 ± 0,24	0,2608
Сонливость			
Скрининг	0,63 ± 0,84	0,64 ± 0,77	0,6716
Визит 2 (день 3)	0,36 ± 0,57	0,53 ± 0,74	0,1447
Визит 3 (день 5)	0,19 ± 0,44	0,29 ± 0,48	0,0856
Визит 4 (день 7)	0,09 ± 0,28	0,13 ± 0,37	0,3805
Визит 5 (день 10)	0,03 ± 0,22	0,03 ± 0,17	0,6081
Беспокойство			
Скрининг	0,20 ± 0,47	0,25 ± 0,58	0,7652
Визит 2 (день 3)	0,09 ± 0,34	0,08 ± 0,31	0,9102
Визит 3 (день 5)	0,04 ± 0,19	0,05 ± 0,22	0,6572
Визит 4 (день 7)	0,03 ± 0,17	0,03 ± 0,17	0,9344
Визит 5 (день 10)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Тошнота			
Скрининг	0,06 ± 0,27	0,07 ± 0,30	0,6731
Визит 2 (день 3)	0,01 ± 0,10	0,04 ± 0,20	0,1526
Визит 3 (день 5)	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,14	0,1440
Визит 4 (день 7)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Визит 5 (день 10)	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,20	0,3051
Диарея			
Скрининг	0,03 ± 0,22	0,00 ± 0,00	0,1732
Визит 2 (день 3)	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,10	0,3051
Визит 3 (день 5)	0,01 ± 0,10	0,01 ± 0,10	0,9662
Визит 4 (день 7)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	–
Визит 5 (день 10)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,1732

Примечание: * – PP-популяция (Per Protocol) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу.

Note: *, PP-population (Per Protocol) – population of patients who completed the study according to the protocol.

- частота НЯ, связанных с применением АП / плацебо;
- частота серьезных НЯ, связанных с применением АП / плацебо;
- доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ;
- доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Общие методы статистического анализа. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения

статистических анализов и надлежащего документального оформления *StatSoft Statistica*, версия 13 (TIBCO Software Inc. *Statistica*, версия 13).

Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде было проведено тестирование отсутствия различий между группами при помощи критерия Манна–Уитни, критерий χ^2 . Для анализа эффективности использовали межгрупповое сравнение долей при помощи критерия χ^2 , разница в долях рассчитана по методу Ньюкомба–Вилсона. Для анализа частотных показателей проведено межгрупповое сравнение долей при помощи

двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия χ^2 в случае, если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности для данного анализа составляли ≥ 5).

Для анализа количественных показателей использовался непараметрический метод анализа – критерий Манна–Уитни. Для сравнения порядковых величин был также использован критерий Манна–Уитни. Сравнение между группами проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены госпитализированные пациенты мужского и женского пола с ВП в возрасте от 18 до 65 лет включительно. Процедуры скрининга проведены у 209 пациентов, 208 из которых рандомизированы на 2 группы по 104 пациента в каждой.

Завершил исследование в соответствии с утвержденным протоколом (РР-популяция) 201 пациент:

- 104 – в группе препарата АП;
- 97 – в группе плацебо.

Оценка эффективности АП была основана на статистическом анализе первичных и вторичных конечных точек.

Первичный критерий эффективности

В группе АП число пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10) составило 57 (54,81 %) из 104, в группе плацебо – 35 (36,08 %) из 97 (РР-популяция). Для доли пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 (день 10) в группе препарата АП 95%-ный доверительный интервал (ДИ) составил 0,4524; 0,6403, в группе плацебо 95%-ный ДИ – 0,2722; 0,4600. Разница в долях между группой препарата АП и группой плацебо составила 0,1873 (18,73 %). Для разницы в долях между группами 95%-ный ДИ – 0,0495; 0,3151. В результате сравнительного анализа по частоте пациентов с клиническим излечением к Визиту 5 были выявлены статистически значимые различия между группой препарата АП и группой плацебо (критерий χ^2 Пирсона, $p = 0,0078$, т. е. $p < 0,05$). Выявленные по первичной конечной точке различия между группами имеют статистическую значимость ($p < 0,05$), и следовательно, гипотеза превосходства терапии препаратом АП над плацебо может считаться доказанной.

По завершении терапии АП у > 50 % пациентов нормализовались температура тела, частота дыхания, отсутствовали симптомы интоксикации, прекращалось выделение гнойной мокроты, улучшались показатели крови и отсутствовала необходимость в дальнейшей АБТ.

Вторичные критерии эффективности

Достижение клинической стабильности. Среднее значение времени (дни) до достижения критериев кли-

нической стабильности или выписки из стационара в группе АП (Mean \pm SD) составило $2,54 \pm 0,89$ дня, в группе плацебо (Mean \pm SD) – $3,38 \pm 1,64$ дня (РР-популяция). В результате сравнительного анализа времени (дни) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0001$).

Оценка симптомов пациентом. Симптомы заболевания были оценены пациентом по 4-балльной шкале:

- 0 – отсутствие симптома;
- 1 – легкая выраженность симптома;
- 2 – умеренная выраженность симптома;
- 3 – максимальная выраженность симптома (см. табл. 2).

В результате сравнительного анализа баллов были выявлены статистически значимые различия по следующим симптомам:

- «Кашель» – уже с 3-го дня терапии на Визитах 2–5 ($p = < 0,0001$);
- «Одышка» – на Визите 2 ($p < 0,0005$), на Визите 3 ($p = 0,0276$);
- «Отделение мокроты» и «Слабость» – начиная с 3-го дня терапии, а также на Визитах 2–5;
- «Головная боль» – на Визите 2 ($p = 0,0174$), на Визите 4 ($p = 0,0427$);
- «Озноб» – на скрининге ($p = 0,0182$), на Визите 2 ($p = 0,0001$) и Визите 3 ($p = 0,0152$);
- «Ночное потоотделение» – с 3-го дня терапии (Визит 2), на Визитах 2–4 ($p < 0,0001$).

Оценка показателей изменения температуры тела до субфебрильных цифр ($< 37,8$ °C), SpO₂ и СРБ представлена в табл. 3.

Статистически значимые различия между группами обследуемых были выявлены, начиная с 3-го дня терапии, на Визите 2 ($p < 0,0001$) и Визите 3 ($p = 0,0088$). К Визиту 5 (день 10) доля пациентов со снижением температуры тела до субфебрильных цифр ($< 37,8$ °C) составила 100,00 % в обеих группах, сравнительный анализ не проводился. В результате сравнительного анализа среднего значения изменения SpO₂ были выявлены статистически значимые различия между группой препарата АП и группой плацебо на Визите 4 ($p = 0,0356$). В результате сравнительного анализа изменения СРБ статистически значимые различия были выявлены на Визите 2 ($p = 0,0365$) и Визите 3 ($p = 0,0282$). Уже на 3-и сутки терапии препаратом АП было достигнуто статистически значимое различие по сравнению с плацебо в отношении изменения показателя среднего значения уровня СРБ.

Потребность в АБТ представлена в табл. 4. К 7-му дню терапии в группе АП число пациентов, нуждающихся в АБТ, статистически значимо снизилось по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0041$), что важно с точки зрения снижения рисков развития резистентности к АБП и подтверждает эффективность и фармакоэкономическую целесообразность предложенной схемы терапии ВП.

Пациентам как группы АП, так и плацебо не потребовались применение ИВЛ и / или перевод в ОРИТ, а также продолжение лечения в стационарных условиях после 10 дней терапии, отсутствовали осложнения

Динамика изменений показателей температуры тела, насыщенности крови кислородом, С-реактивного белка*; баллы (Mean ± SD)

Таблица 3

Changes in body temperature, blood oxygen saturation, and C-reactive protein*; score (Mean ± SD)

Визит	Гексапептида сукцинат		Плацебо		р
Доля пациентов с температурой тела > 38,0 °С, л (%)					
t > 38,0 °С при рандомизации*	39 (37,50 %) из 104		41 (39,42 %) из 104		0,7756
t < 37,8 °С:					
• Визит 2 (день 3)	34 (87,18 %) из 39		16 (39,02 %) из 41		< 0,0001
• Визит 3 (день 5)	38 (97,44 %) из 39		32 (78,05 %) из 41		0,0088
• Визит 4 (день 7)	39 (100,0 %) из 39		38 (92,68 %) из 41		0,0851
• Визит 5 (день 10)	39 (100,00 %) из 39		41 (100,0 %) из 41		–
Изменение показателя SpO ₂	SpO ₂ , %	Δ SpO ₂	SpO ₂ , %	Δ SpO ₂	
Скрининг	96,31 ± 1,11	–	96,05 ± 1,07	–	0,2151
Визит 2 (день 3)	96,95 ± 0,94	1,14 ± 1,25	96,59 ± 1,06	0,91 ± 0,98	0,4727
Визит 3 (день 5)	97,45 ± 0,88	1,55 ± 1,30	96,96 ± 1,07	1,24 ± 1,02	0,1655
Визит 4 (день 7)	97,86 ± 0,82	1,72 ± 1,39	97,29 ± 1,11	1,68 ± 1,08	0,0356
Визит 5 (день 10)	98,03 ± 0,78	0,64 ± 1,03	97,73 ± 0,92	0,54 ± 0,85	0,7381
Изменение показателя СРБ	СРБ, мг / л	Δ СРБ	СРБ, мг / л	Δ СРБ	
Скрининг	46,03 ± 57,38	–	38,72 ± 46,39	–	
Визит 2 (день 3)	22,11 ± 28,03	–24,43 ± 41,54	21,99 ± 27,94	–16,72 ± 30,79	0,0365
Визит 3 (день 5)	12,83 ± 16,33	–33,63 ± 49,65	14,31 ± 19,82	–24,41 ± 37,80	0,0282
Визит 4 (день 7)	8,46 ± 9,66	–38,62 ± 54,43	8,56 ± 13,35	–30,15 ± 42,47	0,1633
Визит 5 (день 10)	5,56 ± 8,58	–40,93 ± 56,84	5,06 ± 5,64	–33,65 ± 44,18	0,2491

Примечание: SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; * – PP-популяция (Per Protocol) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу.

Note: *, PP-population (Per Protocol) – population of patients who completed the study according to the protocol.

Снижение потребности в антибактериальной терапии у пациентов группах гексапептида сукцинат / плацебо; n (%)

Таблица 4

Reduction in the need for antibacterial therapy in the groups of hexapeptide succinate / placebo; n (%)

Визит	Гексапептида сукцинат (n = 104)	Плацебо (n = 97)	р
Визит 2 (день 3)	104 (0)	97 (0)	–
Визит 3 (день 5)	4 (3,85)	97 (0,0)	0,1222
Визит 4 (день 7)	24 (23,08)	8 (8,25)	0,0041
Визит 5 (день 10)	83 (79,81)	82 (84,54)	0,3823

ВП, при которых требуется лечение в стационарных условиях.

Оценка безопасности. НЯ зарегистрированы у 12 (11,54 %) из 104 пациентов группы АП. Всего у 12 пациентов группы АП отмечено 18 НЯ.

В группе плацебо НЯ зарегистрированы у 14 (13,46 %) из 104 пациентов. Всего у 14 пациентов группы плацебо отмечалось 17 НЯ (табл. 5).

Случаев серьезных НЯ в ходе исследования не зарегистрировано. В группе АП большинство НЯ носили транзитный характер, случаев отмены терапии или изменения дозы в связи с развитием НЯ в группе АП не установлено.

Обсуждение

Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин – первый в мире синтетический опиоидный пептид, созданный на основе эндогенного лейцин-энкефалина. В структуре лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) для увеличения стабильности пептида в его аминокислотной последовательности проведена стандартная замена Gly2 на D-Ala2; для получения периферического эффекта к С-терминальной части молекулы добавлен сильно заряженный остаток аргинина. Произведенные изменения молекулы лейцин-энкефалина приводят к появлению свойств, отличаю-

Таблица 5
Общее число нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов исследуемых групп
Table 5
Total number of adverse events reported in patients in the study groups

НЯ (PT* по MedDRA)	Количество НЯ			Относительное значение, % от общего числа НЯ		
	1-я (гексапептида сукцинат) (n = 104)	2-я (плацебо) (n = 104)	всего (n = 208)	1-я (гексапептида сукцинат) (n = 104)	2-я (плацебо) (n = 104)	всего (n = 208)
Бессонница	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Боль в животе	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Головная боль	3	0	3	16,67	0,00	8,57
Диарея	0	2	2	0,00	11,76	5,71
Диспепсия	1	1	2	5,56	5,88	5,71
Крапивница	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Лимфаденопатия	1	0	1	5,56	0,00	2,86
Нарушение гликемии натощак	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Повышение:						
• артериального давления	2	1	3	11,11	5,88	8,57
• аланинаминотрансферазы	6	5	11	33,33	29,41	31,43
• аспаратаминотрансферазы	3	2	5	16,67	11,76	14,29
Ринит аллергический	0	1	1	0,00	5,88	2,86
Тошнота	0	3	3	0,00	17,65	8,57
Итого	18	17	35	100,00	100,00	100,00

Примечание: НЯ – нежелательные явления; * – PT (*preferterm*) – уровень кодировки по международному словарю медицинских и терапевтических терминов (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*).

Note: *, PT (*preferterm*) – MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) coding level.

щих его от других опиоидных пептидов [11, 15]. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Его фармакологическое действие обусловлено в большей степени дельта-, в меньшей – μ -рецепторами, что подтверждается способностью налоксона (блокатора опиатных рецепторов всех типов) предупреждать или устранять эффекты синтетического аналога лейцин-энкефалина [11, 15]. Энкефалины работают как агонисты Δ -рецепторов, подавляя избыточный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и таким образом уменьшая последствия системной гипериммунной реакции («цитокинового шторма») [16]. По результатам исследований доказано, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин резко повышает толерантность к гипоксии. Способен снижать степень интоксикации и купировать прочие проявления воспалительного каскада [17]. Агонисты Δ -рецепторов, к которым относится тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин, стимулируют процессы регенерации и заживления; нормализуют микроциркуляцию в зоне повреждения, способствуют поддержанию структурного гомеостаза [11, 17]. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин повышает активность натуральных киллеров (*Natural Killer cells* – NK), доступность которых снижается при тяжелых инфекциях РНК-вирусами (грипп, Эбола, COVID-19, SARS, MERS), а при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) приближается к нулю. Оказывает иммуномо-

дулирующее действие, регулирует активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, усиливает активность фагоцитарного звена иммунитета (макрофагов и нейтрофилов). Гексапептид стимулирует выработку эндогенных интерферонов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [18]. В ходе проведенных доклинических исследований показано, что тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин и его соли оказывают положительное влияние на течение ОРДС: при его назначении достоверно снижались смертность животных, воспаление и отек легких, а также отмечено значимое подавление «цитокинового шторма» [19, 20]. В ходе клинического исследования показана динамика воспалительных изменений слизистой оболочки долевого бронха, определяемых при бронхоскопии, у пациентов с ВП. Доказано достоверное увеличение числа наблюдений нормализации состояния слизистой оболочки долевого бронха при использовании в комплексном лечении пациентов тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин диацетатом.

Выявлено изменение соотношения иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке долевого бронха сопоставляемых групп, что, возможно, и обусловило положительный эффект АП [21–23]. В экспериментальном исследовании, посвященном стресс-индуцированной альтерации легких, применение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината приводило к увеличению площади газообмена и снижению перекисного окисления липидов

и распада сурфактанта, уменьшению отека, снижению лейкоцитарной инфильтрации альвеол. В ряде экспериментальных исследований показано иммуномодулирующее действие гексапептида тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина, а также его пульмонопротективное действие [13, 16].

Лекарственный препарат, содержащий соль гексапептида сукцината (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат), показал высокую эффективность в клинической практике, в т. ч. у пациентов с COVID-19 [13, 24]. Включение фрагмента янтарной кислоты направлено на обеспечение антиоксидантного и антигипоксического эффектов, снижения уровня перекисного окисления липидов, дезинтоксикационного действия, снижения выраженности цитолиза гепатоцитов, иммунокорректирующего эффекта, возрастания абсолютного количества лимфоцитов и тромбоцитов, повышения степени ответа на терапию [25].

На сегодняшний день завершен цикл исследований, посвященных применению данного препарата, по результатам которых показан благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартной терапией у пациентов с COVID-19 в отношении динамики улучшения общего состояния пациентов и их клинического статуса, ускорения выздоровления, предотвращения прогрессирования степени тяжести заболевания, снижения степени риска развития осложнений COVID-19, показан благоприятный профиль безопасности. В настоящий момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации по показанию «Лечение новой коронавирусной инфекции среднетяжелого течения, в составе комплексной терапии вирусного поражения легких».

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного клинического исследования доказана эффективность применения препарата АП при лечении ВП, показан благоприятный профиль безопасности, соответствующий общей характеристике лекарственного препарата. Доказана высокая эффективность препарата в комплексной терапии ВП в отношении достижения клинического излечения пациентов (доля пациентов с клиническим излечением к 10-му дню в группе АП составила 54,81 %, в группе плацебо – 36,08 %), сокращения сроков достижения критериев клинической стабильности / пребывания в стационаре.

В отличие от группы плацебо, при приеме АП уже на 2–3-и сутки терапии отмечена нормализация температуры тела, наблюдалось облегчение симптомов заболевания, таких как кашель, отделение мокроты, головная боль, слабость, ночное потоотделение, озноб. В результате терапии препаратом АП доказано снижение потребности в применении АБП и уменьшение рисков развития осложнений ВП.

Результаты проведенного клинического исследования доказывают высокую клиническую эффективность и безопасность, а также фармакоэкономическую целесообразность включения препарата

Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат – тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат) в протоколы лечения ВП.

Список сокращений

АБП – антибактериальные препараты
 АБТ – антибактериальная терапия
 АП – Амбервин® Пульмо (гексапептида сукцинат – тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат)
 ВГН – верхняя граница нормы
 ВП – внебольничная пневмония
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 НЯ – нежелательное явление
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 СРБ – С-реактивный белок
 СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации по расчетной формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
 ICH E9 (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) – Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком
 ICH E9 (*International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) – Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком
 IL – интерлейкин
 ITT (*intention to treat population*) – популяция пациентов с назначенным лечением
 MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – международный словарь медицинских и терапевтических терминов
 MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
 NYHA (*New York Heart Association*) – Нью-Йоркской ассоциации кардиологов
 PT (*preferterm*) – уровень кодировки международного словаря медицинских и терапевтических терминов MedDRA
 SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом
 TNF-α – фактор некроза опухоли-α
 VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) – фактор роста эндотелия сосудов
 PP (*Per Protocol*) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу

Литература

1. Lu H., Zeng N., Chen Q. et al. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (3): 1232–1240. DOI: 10.1177/0300060518819381.
2. Hassen M., Toma A., Tesfay M. et al. Radiologic diagnosis and hospitalization among children with severe community acquired

- pneumonia: a prospective cohort study. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 6202405. DOI: 10.1155/2019/6202405.
3. Alshahwan S.I., Alsowailmi G., Alsahli A. et al. The prevalence of complications of pneumonia among adults admitted to a tertiary care center in Riyadh from 2010–2017. *Ann. Saudi Med.* 2019; 39 (1): 29–36. DOI: 10.5144/0256-4947.2019.29.
 4. Guo Q., Song W.D., Li H.Y. et al. Scored minor criteria for severe community-acquired pneumonia predicted better. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 22. DOI: 10.1186/s12931-019-0991-4.
 5. Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S. et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines.* 2023; 22 (1): 876–884. DOI: 10.1080/14760584.2023.2261785.
 6. Womack J., Kropp J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (6): 625–630. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p625.html>
 7. Yu Y., Li M. Atypical pathogen community-acquired pneumonia: an analysis of clinical characteristics, drug treatment, and prognosis in the related patients. *Mol. Biol. Rep.* 2025; 52 (1): 309. DOI: 10.1007/s11033-025-10382-w.
 8. Царева А.Ю. Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии на современном этапе: обзор литературы. *Медицина.* 2024; 12 (4): 98–118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118.
 9. Reyes L.F., Conway Morris A., Serrano-Mayorga C. et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2025: 406 (10517): 2371–2388. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01493-X.
 10. Miller R.J., Cuatrecasas P. The enkephalins. Peptides with morphine-like activity. *Naturwissenschaften.* 1978; 65 (10): 507–514. DOI: 10.1007/BF00439790.
 11. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26 (3): 103–112. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112.
 12. Омарова Х.Г., Пшеничная Н.Ю., Горелов А.В. и др. Перспективы применения оригинального препарата на основе сукцината гексапептида с целью органопротекции при различных заболеваниях. *Фармация и фармакология.* 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349.
 13. Балькова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я. и др. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов. *Фармация и фармакология.* 2022; 10 (6): 573–588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588.
 14. Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.V. et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75 (3): 298–303. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.002.
 15. Донцов А.В. Влияние даларгина на углеводный обмен больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016; (1): 21–25. Доступно на: <https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/89>
 16. Парахонский А.П. Регуляция иммунного ответа опиоидными пептидами. *Успехи современного естествознания.* 2008; (10): 77–78. Доступно на: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10707>
 17. Забродин О.Н. К норадренергическому компоненту механизмов стресс-лимитирующего и заживляющего эффектов даларгина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016; 14 (4): 61–66. DOI: 10.17816/RCF14461-66.
 18. Ясеняевская А.Л., Самотруева М.А., Башкина О.А. и др. Нейропептидная регуляция иммунитета. *Иммунология.* 2018; 39 (5-6): 326–336. Доступно на: https://www.immunologiya-journal.ru/patrn/pdf/2018/Immunology_05-18.pdf
 19. Виноградов В.А., Скворцова В.И., Каркищенко В.Н. и др. Применение даларгина для производства средств лечения коронавирусной инфекции COVID-19: Патент № RU 2020113639 С1. 16.04.20. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2728939C1?yclid=mimw92x997971333045>
 20. Виноградов В.А., Скворцова В.И., Каркищенко В.Н. и др. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома даларгинем и легочным сурфактантом: Патент № RU 2728821 С1. 13.05.2020. Доступно на: <https://patenton.ru/patent/RU2728821C1?yclid=mimwap9tl1771899354>
 21. Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н. Опыт использования даларгина в лечении больных внебольничной пневмонией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2004; (17): 85–88. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-dalargina-v-lechenii-bolnyh-vnebolnichnoy-pnevmoniey?yclid=mimvaxwgkk672787281>
 22. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А. Влияние структурной модификации молекулы даларгина на вазоактивный эффект пептида при остром стрессе. *Фундаментальные исследования.* 2011; (12-4): 704–707. Доступно на: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29463>
 23. Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (4): 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19.
 24. Радаева О.А., Балькова Л.А., Пятаев Н.А. и др. Особенности динамики цитокинового статуса пациентов с COVID-19 на фоне применения препарата Амбервин® Пульмо. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023; 12 (4): 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24.
 25. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010; (1): 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74.

Поступила: 20.11.25
Принята к печати: 04.12.25

References

1. Lu H., Zeng N., Chen Q. et al. Clinical prognostic significance of serum high mobility group box-1 protein in patients with community-acquired pneumonia. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (3): 1232–1240. DOI: 10.1177/0300060518819381.
2. Hassen M., Toma A., Tesfay M. et al. Radiologic diagnosis and hospitalization among children with severe community acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 6202405. DOI: 10.1155/2019/6202405.
3. Alshahwan S.I., Alsowailmi G., Alsahli A. et al. The prevalence of complications of pneumonia among adults admitted to a tertiary care center in Riyadh from 2010–2017. *Ann. Saudi Med.* 2019; 39 (1): 29–36. DOI: 10.5144/0256-4947.2019.29.
4. Guo Q., Song W.D., Li H.Y. et al. Scored minor criteria for severe community-acquired pneumonia predicted better. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 22. DOI: 10.1186/s12931-019-0991-4.
5. Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S. et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines.* 2023; 22 (1): 876–884. DOI: 10.1080/14760584.2023.2261785.
6. Womack J., Kropp J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review. *Am. Fam. Physician.* 2022; 105 (6): 625–630. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0600/p625.html>
7. Yu Y., Li M. Atypical pathogen community-acquired pneumonia: an analysis of clinical characteristics, drug treatment, and prognosis in the related patients. *Mol. Biol. Rep.* 2025; 52 (1): 309. DOI: 10.1007/s11033-025-10382-w.
8. Tsareva A.Yu. [Epidemiologic characteristics of community-acquired pneumonia at the present stage: review of the literature]. *Meditsina.* 2024; 12 (4): 98–118. DOI: 10.29234/2308-9113-2024-12-4-98-118 (in Russian).
9. Reyes L.F., Conway Morris A., Serrano-Mayorga C. et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2025: 406 (10517): 2371–2388. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01493-X.
10. Miller R.J., Cuatrecasas P. The enkephalins. Peptides with morphine-like activity. *Naturwissenschaften.* 1978; 65 (10): 507–514. DOI: 10.1007/BF00439790.
11. Bulgakov S.A. [Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years' of clinical application of the drug]. *Rossiyskiy zhurnal gas-*

- troenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (3): 103–112 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-103-112 (in Russian).
12. Omarova Kh.G., Pshenichnaya N.Yu., Gorelov A.V. et al. [Prospects for the use of an original medicine based on hexapeptide succinate for organ protection in various diseases]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2025; 13 (5): 338–349. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-338-349 (in Russian).
 13. Balykova L.A., Radaeva O.A., Zaslavskaya K.Ya. et al. [Efficacy and safety of original drug based on hexapeptide succinate in complex COVID-19 therapy in adults hospitalized patients]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2022; 10 (6): 573–588. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-573-588 (in Russian).
 14. Shorr A.F., Kollef M., Eckburg P.B. et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 75 (3): 298–303. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.002.
 15. Dontsov A.V. [Influence of dalargin on carbohydrate metabolism in coronary heart disease patients with metabolic syndrome]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2016; (1): 21–25. Available at: <https://www.kursk-vestnik.ru/jour/article/view/89> (in Russian).
 16. Parakhonskiy A.P. [Regulation of the immune response by opioid peptides]. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya*. 2008; (10): 77–78. Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=10707> (in Russian).
 17. Zabrodin O.N. [To the noradrenergic component of the mechanisms of stress-limiting and healing effects of dalargin]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2016; 14 (4): 61–66. DOI: 10.17816/RCF14461-66 (in Russian).
 18. Yasyayvskaya A.L., Samotruyeva M.A., Bashkina O.A. et al. [Neuropeptide regulation of immunity]. *Immunologiya*. 2018; 39 (5-6): 326–336. Available at: https://www.immunologiya-journal.ru/patrms/pdf/2018/Immunology_05-18.pdf (in Russian).
 19. Vinogradov V.A., Skvortsova V.I., Karkishchenko V.N. et al. [Using dalargin for producing agents for treating COVID-19 coronavirus infection]: Patent № RU 2728939 C1. April 16, 2020. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2728939C1?ysclid=mim-w92x997971333045> (in Russian).
 20. Vinogradov V.A., Skvortsova V.I., Karkishchenko V.N. et al. [Method of treating acute respiratory distress syndrome by dalargin and a pulmonary surfactant]: Patent № RU 2728821 C1. May 13, 2020. Available at: <https://patent.ru/patent/RU2728821C1?ysclid=mim-wap9il1771899354> (in Russian).
 21. Borovskaya T.F., Kurpas E.Kh., Gorislavets S.N. [The use of dalargin in treating patients with ambulatory pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2004; (17): 85–88. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-dalargina-v-lechenii-bolnyh-vnebolnichnoy-pnevmoniy?ysclid=mimvaxwggk672787281> (in Russian).
 22. Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Shabalina I.A. [Influence of structural modification of dalargin molecule on peptide vasoactive effect in acute stress]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; (12-4): 704–707. Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29463> (in Russian).
 23. Magomedov M.A., Burda N.G., Misikov Z.F. et al. [Synthetic analogue of leu-enkephalin in COVID-19 (a prospective clinical study)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2022; 18 (4): 11–19. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19 (in Russian).
 24. Radaeva O.A., Balykova L.A., Pyataev N.A. et al. [Features of cytokine status dynamics in patients with COVID-19 using Ambervin® Pulmo]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; 12 (4): 17–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-17-24 (in Russian).
 25. Pizova N.V. [Succinic acid derivatives in therapy for cerebrovascular disease]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; (1): 67–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-74 (in Russian).

Received: November 20, 2025

Accepted for publication: December 04, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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>)

Балькова Лариса Александровна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (834) 235-30-02; e-mail: larisabalykova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>)

Larisa A. Balykova, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Innovation in Biotechnology and Medicine, Vice-Rector for Innovation in Biotechnology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.:

(834) 235-30-02; e-mail: larisabalykova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>)

Чудиновских Татьяна Ивановна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8332) 51-00-74; e-mail: tanuha_07@mail.ru (SPIN-код: 2024-5807; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>)

Tatyana I. Chudinovskikh, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (8332) 51-00-74; e-mail: tanuha_07@mail.ru (SPIN-code: 2024-5807; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>)

Костина Наталья Эдуардовна — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области; тел.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-код: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budgetary Healthcare Institution of the Voronezh region "Voronezh Regional Clinical Hospital No.1", Ministry of Health of the Voronezh region; tel.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (SPIN-code: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Селезнева Наталья Михайловна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (8342) 35-24-56; e-mail: nata_rm@mail.ru (SPIN-код: 3480-9140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-2063>)

Natalia M. Selezneva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (8342) 35-24-56; e-mail: nata_rm@mail.ru (SPIN-code: 3480-9140; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-2063>)

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (SPIN-код: 5108-3071; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (481) 255-02-75; e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru (SPIN-code: 5108-3071; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>)

Гостева Ирина Викторовна – врач-клинический фармаколог Центра клинических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 530-31-86 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-1133>)

Irina V. Gosteva, Physician-Clinical Pharmacologist, Clinical Research Center, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital No.67 named after L.A.Vorokhobov” Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 530-31-86 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-1133>)

Зайцев Максим Юрьевич – врач-клинический фармаколог Бюджетного учреждения Чувашской Республики «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; тел.: (853) 223-53-32

Maxim Yu. Zaytsev, Clinical Pharmacologist, Budgetary Institution of the Chuvash Republic “Emergency Medical Care Hospital” of the Ministry of Health of the Chuvash Republic; tel.: (853) 223-53-32

Таганов Алексей Викторович – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 700-89-68; e-mail: matis87177@yandex.ru (SPIN-код: 1191-8991; Scopus Author ID: 6504477943; Researcher ID: I-5128-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>)

Alexey V. Taganov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (916) 700-89-68; e-mail: matis87177@yandex.ru (SPIN-code: 1191-8991; Scopus Author ID: 6504477943; Researcher ID: I-5128-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>)

Пшеничная Наталья Юрьевна – д. м. н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 553-53-06; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru (SPIN-код: 5633-7265; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>)

Natalia Yu. Pshenichnaya, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Federal Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Epidemiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (918) 553-53-06; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru (SPIN-code: 5633-7265; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>)

Ахвердова Ольга Альбертовна – к. м. н., д. психол. н., профессор, директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (879) 332-92-67; e-mail: axverdova61@mail.ru (SPIN-код: 8372-2472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6857-9317>)

Olga A. Achverdova, Candidate of Medicine, Doctor of Psychology, Professor, Director, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (879) 332-92-67; e-mail: axverdova61@mail.ru (SPIN-code: 8372-2472; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6857-9317>)

Корянова Ксения Николаевна – к. фарм. н., доцент кафедры фармации факультета последилового образования Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 680-05-99; e-mail: kskor-16@mail.ru (SPIN-код: 6028-2737; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>)

Ksenia N. Koryanova, Candidate of Pharmaceutics, Associate Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Postgraduate Education, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Pharmacy, General Pharmacology and Pharmaceutical Consulting, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia; tel.: (495) 680-05-99; e-mail: kskor-16@mail.ru (SPIN-code: 6028-2737; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1571-9301>)

Мищенко Екатерина Сергеевна – к. фарм. н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8793) 32-44-74; e-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru (SPIN-код: 4974-3742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7778-8391>)

Ekaterina S. Mishchenko, Candidate of Pharmaceutics, Associate Professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute is a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (8793) 32-44-74; e-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru (SPIN-code: 4974-3742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7778-8391>)

Заславская Кира Яковлевна – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 640-25-28; e-mail: kiryonok@yandex.ru (SPIN-код: 6482-9229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>)

Kira Ya. Zaslavskaya, Assistant Professor, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry with a course in pharmacy organization and management at the Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P.Ogarev”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 640-25-28; e-mail: kiryonok@yandex.ru (SPIN-code: 6482-9229; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>)

Щербак Виктор Сергеевич – к. б. н., ассистент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (964) 510-09-08; e-mail: victoria_kaptar@mail.ru (SPIN-код: 3699-3475; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>)

Victoria S. Shcherbakova, Candidate of Biology, Assistant, Department of Pharmacology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Tver State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (964) 510-09-08; e-mail: victoria_kaptar@mail.ru (SPIN-code: 3699-3475; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>)

Белый Петр Александрович – д. м. н., старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 640-25-28; e-mail: pbely@ncpharm.ru (SPIN-код: 2009-1855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>)

Petr A. Belyy, Doctor of Medicine, Senior Laboratory Assistant Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 640-25-28; e-mail: pbely@ncpharm.ru (SPIN-code: 2009-1855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Балькова Л.А. — разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Чудиновских Т.И. — реализация дизайна исследования, обработка полученных данных
Костина Н.Э. — анализ результатов
Селезнева Н.М. — анализ результатов
Козлов Р.С. — обработка полученных данных
Гостева И.В. — обработка полученных данных
Зайцев М.Ю. — обработка полученных данных
Таганов А.В. — разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста
Пшеничная Н.Ю. — пересмотр и редактирование текста статьи
Ахвердова О.А. — реализация дизайна исследования
Корянова К.Н. — реализация дизайна исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи
Мищенко Е.С. — обработка полученных данных, анализ литературных источников; пересмотр и редактирование текста статьи
Заславская К.Я. — разработка и реализация дизайна исследования, анализ результатов, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование текста статьи
Щербакова В.С. — разработка и реализация дизайна исследования, пересмотр и редактирование текста статьи
Белый П.А. — реализация дизайна исследования
 Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ИСМЖЕ (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors Contribution

Avdeev S.N. — study design development and implementation, revision and editing of the text
Balykova L.A. — study design development and implementation, revision and editing of the text
Chudinovskikh T.I. — study design implementation, data processing
Kostina N.E. — results analysis
Selezneva N.M. — results analysis
Kozlov R.S. — data processing
Gosteva I.V. — data processing
Zaytsev M.Yu. — data processing
Taganov A.V. — study design development and implementation, revision and editing of the text
Pshenichnaya N.Yu. — revision and editing of the article
Achverdova O.A. — study design implementation
Koryanova K.N. — study design implementation, manuscript drafting, revision and editing of the article
Mishchenko E.S. — data processing, literature analysis; revision and editing of the article
Zaslavskaya K.Ya. — development and implementation of the study design, analysis of results, drafting the manuscript, revising and editing the article
Shcherbakova V.S. — development and implementation of the study design, revising and editing the article
Bely P.A. — implementation of the study design
 All authors confirm their authorship in accordance with the international IC-MJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication).

Исследование эффективности и безопасности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (торговое наименование Трилекса®)

Е.И.Кондратьева^{1,2}, А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, А.В.Орлов³, О.Г.Пятеркина⁴, Т.А.Протасова⁵, О.А.Псюрникова⁶

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
- ⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140
- ⁵ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева»: 650066, Россия, Кемерово, Октябрьский проспект, 22
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная детская клиническая больница»: 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — универсальная экзокринопатия, при которой поражаются практически все органы и системы, имеющие экзокринные железы. Генетический дефект приводит к увеличению вязкости секрета экзокринных желез, прежде всего респираторного тракта. При приеме CFTR-модуляторов улучшаются синтез, процессинг и / или функции дефектного белка CFTR, который является хлорным каналом. **Целью** исследования являлась оценка эффективности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (торговое наименование (ТН) Трилекса®) после 3 мес. приема у пациентов, ранее не получавших первый трехкомпонентный CFTR-модулятор. **Материалы и методы.** Проанализированы данные Российского регистра пациентов с МВ, внесенные в блок «Таргетная терапия» за период с января по август 2025 г. (основная группа) и за период с января по август 2022 г. (группа сравнения). Пациенты детского возраста ($n = 28$: 12 мальчиков, 16 девочек) с установленным диагнозом МВ, начавшие получать трехкомпонентную таргетную терапию генерическим препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор, составили 1-ю группу; 2-ю группу (сравнения) составили пациенты ($n = 34$: 14 мальчиков, 20 девочек), которые получали оригинальный таргетный трехкомпонентный препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (ТН Трикафта®). **Результаты.** При оценке нутритивного статуса показано значимое увеличение индекса массы тела у пациентов обеих групп на старте и через 3 мес. терапии ($p < 0,001$). Значимо отличались показатели потовой пробы (проводимость, ммоль / л) на старте терапии и через 1 мес. в каждой группе. Разница между усредненным значением изменения потового теста (Δ ммоль / л) у пациентов обеих групп была сопоставима и не различалась между собой (43 (35,5; 55) и 42 (32; 50,3) соответственно; $p = 0,86$). Продемонстрирована тенденция к увеличению показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких при лечении и оригинальным, и генерическим препаратами, однако указанная тенденция не была значимой в обеих группах. Показаны безопасность и хорошая переносимость и оригинального, и генерического препаратов. Группы были сопоставимы по количеству и степени тяжести НР (отмечались НР легкие и средней тяжести, не требовавшие отмены препаратов для их купирования). **Заключение.** Установлено, что генерический препарат трехкомпонентной таргетной терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор эффективен и безопасен у пациентов детского возраста с МВ данной выборки. При сравнении с оригинальным препаратом не выявлено значимых различий в отношении основных критериев эффективности в течение 3 мес. применения генерического препарата. Частота, спектр и степень тяжести зарегистрированных НР при применении генерического препарата сопоставимы с таковыми при применении оригинального препарата. **Ключевые слова:** генерический препарат, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор, муковисцидоз, функция легких, нутритивный статус, таргетная терапия, нежелательные реакции.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» «Комплексный анализ гено-, фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии 122032300396-1». Статья написана на основании собственного исследования данных регистра, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 19.04.21. Пациенты с муковисцидозом и / или их представители подписывали информированное согласие на сбор и обработку данных. Новая форма информированного согласия была одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 21.02.21 (протокол № 1 / 2)

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем участникам проекта «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации». Публикация статьи осуществлена при поддержке компании МИК.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2025

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р., Орлов А.В., Пятеркина О.Г., Протасова Т.А., Псюрникова О.С. Исследование эффективности и безопасности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (торговое наименование Трилекса®). *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 832–843. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843

Study of the efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor (trade name Trilexa®)

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Alexander V. Orlov³, Oksana G. Pyaterkina⁴, Tatyana A. Protasova⁵, Olga S. Psysurnikova⁶

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

⁴ The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”: Orenburgskiy tract 140, Kazan, 420138, Republic of Tatarstan, Russia

⁵ State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V.Belyaev”: Oktyabr'skiy prospekt 22, Kemerovo, 650066, Russia

⁶ State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. 339th Strelkovoy Divizii 14, Rostov-on-Don, 344015, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a universal exocrine disorder that affects virtually all organs and systems containing exocrine glands. A genetic defect in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene leads to increased viscosity of exocrine gland secretions, primarily in the respiratory tract. CFTR modulators improve the synthesis, processing, and/or function of the defective CFTR protein, which is a chloride channel. **Objective.** To evaluate the efficacy of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor (trade name Trilexa®), in a group of patients not previously receiving triple targeted therapy after 3 months of treatment in patients who have not previously received the first three-component CFTR modulator. **Methods.** Data from the Russian CF Patient Registry, entered into the “Targeted Therapy” block, were analyzed for the period from January to August 2025 (main group) and for the period from January 2022 to August 2022 (comparison group). Two groups of patients were identified: Group 1 included 28 pediatric patients (12 boys/16 girls) with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis, who started receiving triple targeted therapy generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor. Group 2, the comparison group, consisted of 34 pediatric patients (14 boys/20 girls) who started receiving the original triple targeted drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor (trade name Trikafta®). **Results.** When assessing the nutritional status, a significant increase in BMI was shown in both groups of patients at the start and after 3 months; $p < 0.001$. Sweat test parameters (conductivity in mmol/L) differed significantly both at the start of therapy and after a month in both groups. The difference between the average sweat test values (Δ mmol/L) in both groups were comparable and did not differ from each other. The groups did not differ in the number of adverse events, which were mild and did not lead to drug discontinuation. Both drugs, the original and the generic, demonstrated safety and good tolerability. Group 1 value was 43 (35.5; 55), and Group 2 value was 42 (32; 50.3); $p = 0.86$. FEV₁ and FVC indicators showed a tendency to increase with both drugs, but it was not significant in both groups. **Conclusion.** The triple targeted therapy with the use of generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor is effective and safe in this sample of pediatric patients with cystic fibrosis. No significant differences were found between generic drug and the original drug in relation to the main efficacy criteria during 3 months of use. The frequency, spectrum, and severity of reported adverse events associated with the use of generic drug were comparable to those associated with the use of the original drug.

Key words: generic drug, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, cystic fibrosis, lung function, nutritional status, targeted therapy, adverse events.

Conflict of interest. All authors declare that they have no conflict of interest.

Funding. According to state assignment of Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” «Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia 122032300396-1. This article was written based on our own research, was not funded by sponsors, and is not part of a grant.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on April 19, 2021. Patients with cystic fibrosis and/or their legal representatives signed informed consent for the collection and processing of data. The new informed consent form was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics” on February 21, 2021, protocol No.1/2.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to all participants of the project “Registry of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation”. This article was published with the support of MIK company.

© Kondratyeva E.I. et al., 2025

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Fatkhullina I.R., Orlov A.V., Pyaterkina O.G., Protasova T.A., Psysurnikova O.S. Study of the efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor/ivacaftor (trade name Trilexa®). *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 832–843 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843

Муковисцидоз (МВ) одно из самых частых моногенно наследуемых заболеваний, обусловленное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР или *CFTR* – *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). МВ является универсальной экзокринопатией, при которой страдают практически все органы и системы. Повышение вязкости бронхиального секрета в респираторной системе играет ключевую роль в формировании хронического бронхолегочного воспалительного процесса. Рецидивирующие респираторные эпизоды (бронхиты, пневмонии, бронхоолиты), как правило, заканчиваются формированием бронхоэктазов, пневмофиброза и «порочного круга», включающего обструкцию дыхательных путей, инфекционный процесс и воспаление. Основной причиной тяжести состояния и летальных исходов является поражение бронхолегочной системы с нарастанием дыхательной недостаточности [1].

Благодаря исследованиям влияния патогенных генетических вариантов гена *CFTR* на структуру и функцию белка *CFTR* созданы химические молекулы, которые способны связываться с дефектным белком *CFTR* и частично восстанавливать его функцию. Действие *CFTR*-модуляторов направлены на улучшение синтеза, процессинга и / или функции дефектного белка *CFTR*, который является хлорным каналом. Эти молекулы самостоятельно или в комбинации являются лекарственными средствами, предназначенными для устранения последствий дефекта гена *CFTR* [2]. При назначении *CFTR*-корректоров (лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор, ванзакафтор) улучшаются процессинг белка *CFTR* и его транспортировка к поверхности клетки, при приеме *CFTR*-потенциаторов (ивакафтор, дейтикафтор) происходит активация *CFTR*-канала [3].

Первый трехкомпонентный препарат содержит элексакафтор и тезакафтор, которые являются корректорами, ивакафтор – потенциатором. Препарат предназначен для пациентов с МВ старше 2 лет, гетерозиготных по варианту F508del или имеющих в генотипе один из 271 патогенных варианта *CFTR* с минимальной функцией, а также для гомозигот по F508del [4]. Первый трехкомпонентный препарат одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* – FDA) в 2019 г., его эффективность и безопасность доказаны [5–9].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 2 препарата по единому международному непатентованному наименованию (МНН) – ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор в лекарственной форме в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, – оригинальный таргетный трехкомпонентный препарат торгового наименования (ТН) Трикафта® и генерический препарат ТН Трилекса® в таблетках 37,5 + 25 + 50 и 75 мг и 75 + 50 + 100 и 150 мг соответственно.

Генерический препарат («генерик») – это воспроизведенный лекарственный, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих

веществ (активных фармакологических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность которого референтному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности [10–12].

Генерические препараты должны соответствовать тем же стандартам качества и безопасности, что и оригинальные. Они проходят строгие испытания и контроль качества, прежде чем будут рекомендованы к применению в клинической практике [13]. Согласно международному стандарту, генерический препарат – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригинальному лекарственному препарату. Эквивалентность базируется на сопоставимости по биодоступности (фармакокинетическая эквивалентность), редко – по терапевтической эффективности. FDA, Евразийская медицинская ассоциация (ЕМА), Евразийский экономический союз (ЕАЭС) и Министерство здравоохранения Российской Федерации признают препараты терапевтически эквивалентными на основе доказанной биоэквивалентности. Биоэквивалентность – отсутствие значимых различий по скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном [14]. В исследованиях биоэквивалентности с однократным приемом лекарственного препарата к исследуемым фармакокинетическим параметрам относятся площадь под кривой (*Area Under the Curve*) от нуля до времени ($AUC_{(0-t)}$), AUC от нуля до 72 ч ($AUC_{(0-72\text{ ч})}$) соответственно и пиковая концентрация в сыворотке крови (C_{\max}). Отношение данных параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату должно составлять интервал от 80,0 до 125,0 % при 90%-ном доверительном интервале (ДИ), т. е. отношение геометрических средних фармакокинетических параметров должно находиться в пределах 80,0–125,0 %.

Допускаются различия по отдельным показателям фармакокинетики до 15–20 % [15].

В 2024 г. проведены исследования, подтвердившие биоэквивалентность генерического препарата Трилекса® и оригинальных препаратов Кафтрио® и Калидеко®. По результатам исследования основные фармакокинетические параметры соответствовали диапазону 80,0–125,0 % при 90%-ном ДИ [16]. На основании регуляторных правил и мирового подхода к оценке воспроизведенных лекарственных препаратов (FDA, ЕМА, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)) подтверждения биоэквивалентности достаточно для признания воспроизведенного препарата терапевтически эквивалентным оригинальному при подтверждении требуемых качественных характеристик [17, 18]. Эти же требования указаны в регламентирующих российских документах.

В исследованиях в реальной клинической практике по оценке эффективности и безопасности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор, проведенных у пациентов с МВ в Аргентине, США (взрослые) [19, 20], Российской Федерации (взрослые) [21] и Республике Казахстан (взрослые и дети), подтверждены его клиническая эффективность и безопасность, в т. ч. у детей и пациентки во время всего срока беременности [22–24].

В Российской Федерации применение генерического препарата первого трехкомпонентного CFTR-модулятора генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор у детей с МВ стартовало в январе 2025 г. благодаря фонду поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), «Круг добра». До настоящего времени исследования по эффективности и безопасности генерического препарата трехкомпонентной таргетной терапии у пациентов детского возраста в Российской Федерации в клинической практике отсутствуют.

Целью исследования являлась оценка эффективности генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор после 3 мес. приема у пациентов, ранее не получавших первый трехкомпонентный CFTR-модулятор.

Материалы и методы

В многоцентровом ретроспективном нерандомизированном исследовании приняли участие пациенты детского возраста с установленным диагнозом МВ. Пациенты были распределены на следующие 2 группы:

- 1-я ($n = 28$: 12 мальчиков, 16 девочек) – начавшие трехкомпонентную таргетную терапию генерическим препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор. Средний возраст пациентов на момент старта терапии (медиана (Me) ($Q1$; $Q3$)) составлял 10,4 (8,6;15,5) года;
- 2-я ($n = 34$: 14 мальчиков, 20 девочек) (группа сравнения) – начавшие терапию оригинальным трехкомпонентным таргетным препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор. Средний возраст старта терапии (Me ($Q1$; $Q3$)) – 13,3 (11,6; 15,1) года.

Проводился контроль и анализ основных показателей эффективности и безопасности терапии в 3 следующих точках:

- старт;
- 30 дней (± 14 дней);
- 90 дней (± 14 дней).

Данные об эффективности и безопасности трехкомпонентных препаратов по МНН ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор были внесены в российский регистр пациентов с МВ (блок «Таргетная терапия») в 2021–2025 гг. Старт терапии генерическим препаратом осуществлен в период с января

по июль 2025. Анализировались данные пациентов, наблюдаемых в 8 российских центрах муковисцидоза.

Критерии включения:

- диагноз согласно критериям клинических рекомендаций;
- старт применения CFTR-модуляторов с терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор;
- подписание информированного согласия об участии пациентов в регистре;
- согласие на получение препарата для терапии по месту жительства.

Критерии невключения:

- неполный объем данных, представленных в регистре.

Проведен анализ основных показателей, отражающих состояние здоровья пациентов с МВ, согласно клиническим рекомендациям и регистра:

- возраст установления диагноза;
- нутритивный статус;
- функция внешнего дыхания (ФВД).

Для оценки антропометрических данных у детей использовались стандартные показатели ВОЗ для оценки физического развития детей (WHO *Antro*, *AntroPlus*) – масса тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet*, рассчитанному по стандартной формуле^{1, 2}:

$$\text{ИМТ (кг / м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Состояние ФВД анализировалось по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) (%_{долж.}) в соответствии с возрастом и ростом. Измерения проводились с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [25]. Функция хлорного канала оценивалась по результатам измерения проводимости (ммоль / л) при проведении потового теста на аппарате *Nanoduct* (*Wescor Inc.*, США). Динамика абсолютных показателей и дельты изменения потового теста оценивалась в точках 0 и 30 дней согласно письму Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.01.25 № 15-1/4/2-1467 «О проведении мониторинга состояния пациента при переходе на препарат в рамках одного международного непатентованного наименования». Анализировались следующие показатели безопасности:

- аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- аспартатаминотрансфераза (АСТ);
- билирубин;
- систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (АД);
- нежелательные реакции (НР).

Проект «Регистр больных МВ Российской Федерации» одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени ака-

¹ <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>

² <http://www.who.int/growthref/tools/en/>

демика Н.П.Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова») 20.12.12. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» 19.04.21. Пациенты с МВ и / или их представители подписывали информированное согласие. Новая форма информированного согласия была одобрена Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» 21.02.21, протокол № 1 / 2, после перехода на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной специалистами Акционерного общества «Астон Консалтинг», которое является сертифицированным оператором персональных данных (запись № 77-14-002874 в реестре Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций), имеет аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенным и клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа *Quinta*® требованиям безопасности № 11/20-021АТТ. Шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021 256 бит, установлен TLS-шлюз.

Статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26.

В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или Me ($Q1$; $Q3$). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика групп

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту старта терапии, возрасту установления диагноза, генотипу, микробиоте. Во 2-ю группу вошли дети с генотипом F508del/nonF508del (88,3 %), ни одного пациента с генотипом F508del/F508del не выявлено. Однако по частоте «тяжелого» генотипа среди детей группы не различались (табл. 1).

У 6 (16,6%) пациентов 2-й группы диагностирован цирроз печени, у 2 (5,9%) – сахарный диабет, они

Таблица 1
Характеристика групп пациентов, вошедших в исследование

Table 1
Characteristics of the groups included in the study

Показатель	1-я группа (генерический препарат) (n = 28)	2-я группа (оригинальный препарат) (n = 34)
Пол, n (%):		
• мальчики	12 (42,8)	14 (41,2)
• девочки	16 (57,2)	20 (58,8)
Средний возраст старта терапии, Me (Q1; Q3)	13,3 (11,6; 15,1)	10,4 (8,6; 15,5)
Генотип, %:		
• F508del/F508del	28,6	0
• F508del/nonF508del	64,3	88,3
• nonF508del/nonF508del	7,1	11,7
• мягкий	7,1	5,9
• тяжелый	92,9	94,1
Микробиота, %:		
• метициллин-чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>	60,7	58,2
• метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>	7,1	5,9
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46,2	73,5
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7,14	11,76
• <i>Burkholderia cepacia complex</i>	3,57	0
• <i>Achromobacter spp.</i>	0	17,6
Осложнения, %:		
• аллергический бронхиальный аспергиллез	7,14	0
• полипозный риносинусит с полипами	39,3	44,1
• цирроз печени	0	17,6
• МВ-зависимый сахарный диабет	0	5,9

Примечание: МВ – муковисцидоз.

получали инсулинотерпию. В 1-й группе пациентов с циррозом и МВ-зависимым сахарным диабетом не было. Аллергический бронхолегочный аспергиллез выявлен у пациентов 1-й группы ($n = 2$), во 2-й группе таких пациентов не было. Хроническое инфицирование *Burkholderia cepacia complex* выявлено в 1-й группе ($n = 1$), рост *Achromobacter spp.* ($n = 6$) – во 2-й.

Эффективность препаратов

При анализе основных критериев эффективности терапии показано, что оба препарата благоприятно воздействовали на показатели здоровья детей с МВ. Однако различий в показателях здоровья не установлено.

В табл. 2–4 отражены основные показатели эффективности терапии в течение 3 мес. наблюдения. Показано, что в течение 3 мес. терапии ИМТ увеличился статистически значимо и в 1-й, и во 2-й группе пациентов. Между группами различия в ИМТ на старте терапии, через 30 дней и 90 дней не отмечено.

За время наблюдения показатели ФВД значимо отличались лишь на старте терапии в отношении ФЖЕЛ (Me (Q25; Q75) %_{долж.}): в 1-й группе – 92,5 (81,1; 110,5), во 2-й группе этот показатель был ниже – 76,0 (58,0; 95,0); $p = 0,026$. В динамике на 30-й и 90-й день терапии CFTR-модулятором показатели ФВД не различались. Увеличение показателей ФВД показано у пациентов обеих групп, однако и через 30, и через 90 дней между группами значимых различий не отмечено (см. табл. 3).

При сравнении Me (Q1; Q3) потового теста (ммоль / л) между группами отмечено значимое отличие как на старте терапии ($p = 0,011$), так и через 30 дней терапии ($p = 0,009$), при этом во 2-й группе в обеих точках наблюдения потовая проба была ниже (см. табл. 4).

В обеих группах значимо различались показатели потовой пробы (проводимость, ммоль / л) и на старте терапии, и через 1 мес. (см. табл. 4):

- 1-я группа – $p = 0,028$;
- 2-я группа – $p = 0,036$.

Таблица 2
Сравнительная характеристика индекса массы тела у пациентов двух групп

Table 2
Comparative body mass index values in two groups

Группа	1-я группа (генерический препарат)			2-я группа (оригинальный препарат)			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ИМТ:							
• 1-й день (старт)	17,0	15,5	19,8	16,7	15,2	18,6	0,476
• 30-й день (1 мес.)	17,4	16,0	20,0	16,9	15,8	18,8	0,656
• 90-й день (3 мес.)	17,8	16,2	20,3	17,9	16,6	19,8	0,282
p_{1-90}	< 0,001			< 0,001			

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; использовался U-критерий Манна–Уитни.

Note: the Mann – Whitney U-test was used.

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания (форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду; Me (Q25; Q75) %_{долж.}) у пациентов двух групп

Table 3
Comparative characteristics of the indices of external respiration function (forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second; Me (Q25; Q75) %_{pred.}) in two groups

Показатели ФВД	1-я группа (генерический препарат)			2-я группа (оригинальный препарат)			p^*
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
ФЖЕЛ, % _{долж.} :							
• старт	92,5	81,1	110,5	76,0	58,0	95,0	0,026
• 30-й день	96,0	81,0	109,0	89,1	72,0	99,0	0,451
• 90-й день	106,5	79,0	113,0	91,0	77,0	94,0	0,211
p^{**}	0,34			0,75			
ОФВ ₁ , % _{долж.} :							
• старт	92,5	81,9	101,5	78,0	55,0	98,0	0,087
• 30-й день	96,0	48,0	106,4	89,2	63,0	104,5	0,758
• 90-й день	97,5	82,0	107,0	92,0	71,0	97,0	0,622
p^{**}	0,97			0,46			

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; p^* – статистическая значимость при $p < 0,05$ по U-критерию Манна–Уитни; p^{**} – статистическая значимость при $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса.

Note: p^* , is statistical significance at $p < 0.05$ according to the Mann – Whitney U-test; p^{**} , is statistical significance at $p < 0.05$ according to the Kruskal – Wallis test.

Таблица 4
Сравнительная характеристика проводимости потового теста у пациентов двух групп на старте и через 30 дней терапии

Table 4
Comparative characteristics of sweat test conductivity in two groups at the start and after 30 days of therapy

Потовая проба	1-я группа (генерический препарат)*			2-я группа (оригинальный препарат)			P ₁₋₂
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Проводимость, ммоль / л:							
• старт	108,0	96,0	115,0	123,0	102,0	133,0	0,011
• 30-й день	43,5	35,0	49,0	75,0	62,0	93,0	0,009
<i>p</i> _{старт-30}	0,028			0,036			
Δ потовый тест*	43	35,5	55	42	32	50,3	0,086

Примечание: использовался U-критерий Манна–Уитни; Δ – разница между средним значением потового теста между 1-м визитом и визитом через 30 дней; * – потовая проба в 1-й группе проведена только у 12 (42,85 %) пациентов.

Note: the Mann–Whitney U-test was used; Δ, is the difference between the average sweat test value between the 1st visit and the visit after 30 days; *, the sweat test in the 1st group was performed only in 12 (42.85%) patients.

Проведена оценка изменения потового теста (Δ ммоль / л) в обеих группах за 30 дней. В 1-й и 2-й группе изменения потового теста были сопоставимы (Me (Q1; Q3)) и не различались между собой (см. табл. 4).

Безопасность препаратов

Проведен анализ основных показателей безопасности применения препаратов в обеих группах. Ни у одного из пациентов не отмечено критического повышения АД, трансаминаз и билирубина (табл. 5). Значимо различались между группами показатели АЛТ (Me (Q25; Q75), ед. / л) через 3 мес. терапии: в 1-й группе – 30,0 (27,0; 37,0), во 2-й – 19,0 (14,0; 36,0) (*p* = 0,041), однако в обеих группах они оставались в пределах референсных значений.

За все время наблюдения уровень АСТ не различался между группами. На старте терапии в 1-й группе отмечен более низкий уровень общего билирубина (Me (Q25; Q75) мкмоль / л; *p* = 0,017), однако через 30 и на 90 дней эти различия нивелировались.

Значимая разница выявлена в уровне САД на старте терапии: в 1-й группе САД было ниже (Me (Q25; Q75)) – 98,0 (105; 110) мм рт. ст., чем во 2-й группе – 100,0 (110; 113) мм рт. ст.; *p* = 0,038. Аналогичные различия выявлены и на 90-й день терапии в 1-й группе (Me (Q25; Q75)) – 90,0 (98,0; 98,0) мм рт. ст., во 2-й – 100,0 (110,5; 115) мм рт. ст. (*p* = 0,008). В обеих группах во всех точках контроля показатели не выходили за пределы возрастной нормы. В отношении ДАД значимой разницы не выявлено.

Проведен анализ основных НР в обеих группах (табл. 6). У 1 (3,6 %) пациента 1-й группы через 1 мес. терапии отмечено повышение печеночных проб < 5 верхней границы нормы (ВГН), отмены генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор и применения сопроводительной терапии не понадобилось. У 1 (2,9 %) пациента 2-й группы через 30 дней терапии оригинальным таргетным трехкомпонентным препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор

зафиксировано повышение печеночных проб > 5 ВГН, применялась терапия, отмены препарата также не потребовалось. Через 3 мес. терапии в 1-й группе повышения показателей печеночных проб не выявлено, в группе сравнения отмечено повышение < 5 ВГН еще у 1 (2,9 %) пациента, нормализация уровня показателей произошла самостоятельно.

Увеличение кашля / мокроты отмечено у 1 пациента при приеме оригинального препарата, купировалось самостоятельно, применения сопроводительной терапии не потребовалось. Головная боль через 30 и 90 дней после начала терапии отмечена у только 1 пациента, получавшего генерический препарат (1-я группа). Сыпь через 30 дней приема оригинального таргетного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор отмечалась у 1 (2,9 %) ребенка 2-й группы. На нарушение сна жаловались по одному пациенту из каждой группы, у них был отменен прием вечерней дозы ивакафтора с положительным эффектом.

Обсуждение

По результатам многочисленных исследований показано положительное влияние трехкомпонентной таргетной терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор на течение МВ у детей. Отмечено также улучшение нутритивного статуса, респираторной функции, снижение числа дней внутривенной терапии, сокращение частоты обострений. Исследования проводились с применением оригинального препарата [8, 26, 27].

В 2024 г. появились исследования по эффективности и безопасности трехкомпонентной терапии у пациентов с МВ при использовании генерического препарата. Так, установлено, что генерический лекарственный препарат хорошо переносится, отмечается клиническое улучшение в виде уменьшения интенсивности кашля, объема мокроты, улучшения переносимости ежедневной физической нагрузки, увеличения массы тела. Серьезных НР не зарегистрировано, так же, как и случаев прерывания лечения

Таблица 5
Сравнительная характеристика основных показателей безопасности (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, артериальное давление)

Table 5
Comparative characteristics of the main safety indicators (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, blood pressure)

Показатели безопасности	1-я группа (генерический препарат)			2-я группа (оригинальный препарат)			P ₁₋₂
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
АЛТ, ед. / л:							
• старт	26,0	16,0	36,0	19,0	11,0	35,0	0,144
• 30-й день	27,0	22,0	37,0	19,9	15,0	36,0	0,081
• 90-й день	30,0	27,0	37,0	19,0	14,0	36,0	0,041
АСТ, ед. / л:							
• старт	28,0	21,0	37,0	26,3	18,7	45,0	0,828
• 30-й день	20,0	18,0	34,0	27,6	18,9	40,0	0,527
• 90-й день	29,0	22,0	40,0	27,2	17,5	33,0	0,193
Общий билирубин, мкмоль / л:							
• старт	5,7	3,8	7,0	7,8	5,9	10,4	0,017
• 30-й день	8,0	6,4	10,3	8,5	3,5	13,9	0,925
• 90-й день	10,3	6,9	12,1	8,0	6,8	14,9	0,917
САД, мм рт. ст.:							
• старт	105,0	98,0	110,0	110,0	100,0	113,0	0,038
• 30-й день	104,0	90,0	111,0	103,0	100,0	110,0	0,633
• 90-й день	98,0	90,0	98,0	110,5	100,0	115,0	0,008
ДАД, мм рт. ст.:							
• старт	65,0	60,0	70,0	66,0	61,0	70,0	0,384
• 30-й день	65,0	60,0	70,5	63,0	60,0	67,5	0,772
• 90-й день	70,0	50,0	72,0	68,0	60,0	73,0	0,672

Примечание: использовался U-критерий Манна–Уитни; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: the Mann – Whitney U-test was used.

Таблица 6
Сравнение нежелательных реакций в двух группах пациентов, n (%)

Table 6
Comparison of adverse reactions in two patient groups, n (%)

НР	1-я группа (генерический препарат)		2-я группа (оригинальный препарат)	
	1 мес.	3 мес.	1 мес.	3 мес.
<i>n</i>	28	28	34	34
Увеличение кашля / мокроты	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Субфебрилитет / лихорадка	0 (0)	1 (3,6)	1 (2,9)	0 (0)
Повышение печеночных проб	1 (3,6) < 5 ВГН снизились самостоятельно	0 (0)	1 (2,9) > 5 ВГН применялась терапия	1 (2,9) < 5 ВГН снизились самостоятельно
Усталость	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Нарушение сна	1 (3,6) отмена вечерней дозы ивакафтора	0 (0)	1 (2,9) отмена вечерней дозы ивакафтора	0 (0)
Головная боль	1 (3,6)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)
Сыпь	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)

Примечание: НР – нежелательная реакция; ВГН – верхняя граница нормы.

из-за развития НР в исследовании с участием взрослых пациентов [21].

У детей с МВ при применении трехкомпонентной таргетной терапии генерическим препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор отме-

чено улучшение показателей дыхательной функции, нутритивного статуса, потового теста, снижение частоты легочных обострений и назначения курсов системных антибактериальных препаратов после 12 мес. лечения. Профиль безопасности был удовлетвори-

тельным с минимальными НР [22]. Улучшение нутритивного статуса наблюдалось в данном исследовании как у пациентов, получавших генерический препарат, так и в группе сравнения. ИМТ в обеих группах значимо улучшился по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$). Между группами разницы в ИМТ не выявлено в течение 3 мес. наблюдения, улучшение показателей было сопоставимо. При оценке ФВД наблюдалось увеличение показателей при приеме и оригинального, и генерического препаратов, однако через 30 и 90 дней в обеих группах и между группами значимых различий не отмечено.

Основным показателем восстановления функции хлорного CFTR-канала и эффективности таргетной терапии является показатель потовой пробы [28]. В представленном исследовании учитывалась проводимость потовой жидкости (ммоль / л). При сравнении *Me* показателя проводимости пота между группами отмечено значимое отличие как на старте ($p = 0,011$), так и через 30 дней терапии ($p = 0,009$). Следует отметить, что во 2-й группе в обеих точках контроля показатели потовой пробы были ниже. При оценке изменения показателя потового теста за 30 дней наблюдения (*Me* (Q25; Q75), Δ ммоль / л) показано, что изменения потового теста были сопоставимы в обеих группах и не различались между собой, т. е. эффективность обоих препаратов в виде восстановления функции хлорного канала на данной выборке пациентов была сопоставима.

НР, по данным литературы и клинических исследований, отмечены при применении оригинального препарата, не являются тяжелыми, редко приводят к отмене препарата [9, 29].

При сравнении двух препаратов трехкомпонентной терапии в рамках одного МНН показано, что оба препарата хорошо переносятся, редкие НР сопоставимы по частоте и виду и не приводят к отмене препаратов. Лишь у 2 пациентов (по одному в каждой группе) пришлось прибегнуть к отмене вечернего приема ивакафтора из-за нарушения сна, что привело к купированию данной НР. До окончания срока наблюдения пациенты продолжали получать препараты в указанном режиме дозирования.

За 3 мес. наблюдения уровни печеночных ферментов у большинства пациентов обеих групп не превышали референсных значений. За время наблюдения у 3 пациентов отмечалось значимое повышение печеночных ферментов выше нормы: при анализе НР у каждого пациента было выявлено значимое повышение уровня печеночных проб в обеих группах: < 5 ВГН ($n = 1$) – в 1-й группе и > 5 ВГН ($n = 2$) – во 2-й. Во всех случаях это не привело к отмене препаратов. Очевидно, что необходимо более длительное наблюдение на большей выборке пациентов.

Заключение

На представленной выборке пациентов в течение 3 мес. терапии продемонстрирована сопоставимая с оригинальным препаратом эффективность генерического препарата трехкомпонентной таргетной

терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор / ивакафтор (ТН Трилекса®). Спектр зарегистрированных НР при применении указанного препарата сопоставим с таковым при использовании оригинального таргетного трехкомпонентного препарата ТН Трикафта®. Отдельные НР купировались самостоятельно или при дополнительной фармакологической поддержке, отмены препарата не потребовалось. Исследование продолжается на расширенной выборке.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2
2. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
3. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
4. Drugs.com. Trikafta (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor): package insert / prescribing. Last updated on February 18, 2025. Available at: <https://www.drugs.com/pro/trikafta.html#s-34067-9>
5. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
6. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (3): 267–277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
7. Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
8. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В. и др. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
9. Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Фатхуллина И.Р. и др. Нежелательные реакции при длительном применении двух таргетных препаратов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 202–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212.
10. Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В. Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (1S): 4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10.
11. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010; 12 (4): 314–320. Доступно на: <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/ctac-2010-t12-n4-p314/>
12. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю. Генерики: мировая и отечественная практика. *Фарматека.* 2019; 26 (9): 87–94. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.9.87-94.
13. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. *Качественная клиническая практика.* 2013; (2): 63–68. Доступно на: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/182>
14. Pal A., Wu F., Walenga R. et al. Leveraging modeling and simulation to enhance the efficiency of bioequivalence approaches for generic

- drugs: highlights from the 2023 generic drug science and research initiatives public workshop. *AAPS J.* 2024; 26 (3): 45. DOI: 10.1208/s12248-024-00916-8.
15. Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике. *Байкальский медицинский журнал.* 2011; 106 (7): 96–102. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-i-dzhenericheskie-lekarstvennye-sredstva-v-terapevticheskoy-praktike>
 16. Научно-аналитический отчет по оценке клинической эффективности, безопасности и биоэквивалентности лекарственного препарата «Трилекса» (ивакафтор + тезакафтор элексакафтор и ивакафтор). М.; 2025. Доступно на: <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf>
 17. Food and Drug Administration. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. February 24, 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-anda-02242022>
 18. Евразийский экономический союз. О правилах проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза. 2015. Доступно на: <https://regulation.eaeunion.org/orv/2288/>
 19. Baran E., Pereyra B., Mattos L. et al. 382 Real-world experience with bioequivalent ETI formulations in adult cystic fibrosis patients: a prospective cohort study in Argentina. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 2): S212. DOI: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.
 20. Tupayachi Ortiz M., Pereyra B., Baran E. 665 Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI formulations in the management of cystic fibrosis in adults: a real world experience. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 2): S397. DOI: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.
 21. Красовский С.А., Кагазеев Р.У. Опыт применения генерического препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.
 22. Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y. et al. The first results of targeted therapy in children with cystic fibrosis in Kazakhstan. *Nauka i zdavoookhranenie.* 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001.
 23. Кенжебаева Ы.Ж., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л. и др. Беременность и роды у пациентки с муковисцидозом на фоне воспроизведенного CFTR-модулятора: первый клинический случай в Республике Казахстан. *Пульмонология.* 2025; 35 (4): 561–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567.
 24. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.
 25. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология.* 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
 26. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
 27. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К. и др. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
 28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (2): 246–254. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
 29. Dagenais R.V.E., Su V.C., Quon B.S. Correction: Dagenais et al. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 23. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (2): 318. DOI: 10.3390/jcm11020318.

Поступила: 06.10.25
Принята к печати: 04.11.25

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic Fibrosis (mucoviscidosis)]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2 (in Russian).
2. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
3. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
4. Drugs.com. Trikafta (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor): package insert / prescribing. Last updated on February 18, 2025. Available at: <https://www.drugs.com/pro/trikafta.html#s-34067-9>
5. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
6. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (3): 267–277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
7. Daines C.L., Tullis E., Costa S. et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2202029. DOI: 10.1183/13993003.02029-2022.
8. Kondratyeva E.I., Oдинаева N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (2): 218–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224 (in Russian).
9. Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Fatkhullina I.R. et al. [Adverse events during long-term use of two targeted drugs in pediatric patients with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 202–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-202-212 (in Russian).
10. Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V. [Drug interchangeability: clinical efficacy and safety]. *Nevrologiya, neiro-psikhosomatika.* 2017; 9 (1S): 4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10 (in Russian).
11. Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. [Quality of generic drug products and equivalence to original drug products]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12 (4): 314–320. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2010/4/cm-ac-2010-t12-n4-p314/> (in Russian).
12. Plotnikova E. Yu., Sukhikh A. S., Gracheva T. Yu. [Generics: global and domestic practice]. *Pharmateka.* 2019; 26 (9): 87–94. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.9.87-94 (in Russian).
13. Khoseva E. N., Morozova T. E. [Economic advantages and weaknesses of generics in the drug provision system in Russia and abroad]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2013; (2): 63–68. Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/182> (in Russian).
14. Pal A., Wu F., Walenga R. et al. Leveraging modeling and simulation to enhance the efficiency of bioequivalence approaches for generic drugs: highlights from the 2023 generic drug science and research initiatives public workshop. *AAPS J.* 2024; 26 (3): 45. DOI: 10.1208/s12248-024-00916-8.
15. Zhukova D.Ya., Koval'skaya G.N. [The original and generic drugs in medical therapy]. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 106 (7): 96–102. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/originalnye-i-dzhenericheskie-lekarstvennye-sredstva-v-terapevticheskoy-praktike> (in Russian).
16. [Scientific and analytical report on the assessment of the clinical efficacy, safety, and bioequivalence of the drug “Trilexa” (ivacaftor +

- tezacaftor/elsacaftor and ivacaftor)]. Moscow; 2025. Available at: <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf> (in Russian)
17. Food and Drug Administration. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA. February 24, 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-anda-02242022>
 18. Eurasian Economic Union. [On the rules for conducting bioequivalence studies of reproduced medicines in the field of circulation of medicines in the Eurasian Economic Union]. 2015. Available at: <https://regulation.eaunion.org/orv/2288/> (in Russian).
 19. Baran E., Pereyra B., Mattos L. et al. 382 Real-world experience with bioequivalent ETI formulations in adult cystic fibrosis patients: a prospective cohort study in Argentina. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 2): S212. DOI: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.
 20. Tupayachi Ortiz M., Pereyra B., Baran E. 665 Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI formulations in the management of cystic fibrosis in adults: a real world experience. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 2): S397. DOI: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.
 21. Krasovskiy S.A., Kagazezhev R.U. [Using generic drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (6): 781–791. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791 (in Russian).
 22. Marshalkina T.V., Zhanuzakova N.T., Mukatova I.Y. et al. The first results of targeted therapy in children with cystic fibrosis in Kazakhstan. *Nauka i zdoravookhranenie.* 2024; 26 (4): 7–14. DOI: 10.34689/SH.2024.26.4.001.
 23. Kenzhebayeva Y.Zh., Mukatova I.Yu., Amelina E.A. et al. [Pregnancy and childbirth in a cystic fibrosis patient receiving a generic CFTR modulator: the first clinical case in Republic of Kazakhstan]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (4): 561–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-561-567 (in Russian).
 24. Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A. P066 the first experience of triple targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S86. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.084.
 25. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
 26. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (4): 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
 27. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K. et al. [Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197 (in Russian).
 28. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D. et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (2): 246–254. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
 29. Dagenais R.V.E., Su V.C., Quon B.S. Correction: Dagenais et al. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 23. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (2): 318. DOI: 10.3390/jcm11020318.

Received: October 06, 2025

Accepted for publication: November 04, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases at the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-code: 2294-6675; Scopus Author ID: 57189352251; Web of Science Researcher ID: M-7191-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — заведующая отделением муковисцидоза, врач-педиатр, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» тел.: (499) 324-15-01; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-код: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Head of the Cystic Fibrosis Department, pediatrician, research fellow in the Department of Hereditary and Metabolic Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Орлов Александр Владимирович — к. м. н., врач-инфекционист, врач-пульмонолог, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-код: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Alexander V. Orlov, Candidate of Medicine, Infectious Disease Doctor, Pulmonologist, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 246-09-24; e-mail: orlovcf@yandex.ru (SPIN-code: 8287-1405; Author ID: 721638; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>)

Пятеркина Оксана Геннадьевна — заведующая консультативной поликлиникой № 1 Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 237-30-39; e-mail: pjaterkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

Oksana G. Pyaterkina, Head of the Advisory Clinic No.1, The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; the Chief Freelance Pediatric Pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 237-30-39; e-mail: pjaterkina@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5240-5807>)

Протасова Татьяна Александровна — заведующая педиатрическим отделением для детей раннего возраста Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В.Беляева»; тел.: (3842) 39-64-21; e-mail: protasova@coltel.ru (SPIN-код: 3647-3842; Author ID: 552476)

Tatyana A. Protasova, Head of the pediatric department for young children State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V.Belyaev”; tel.: (3842) 39-64-21; e-mail: protasova@coltel.ru (SPIN-код: 3647-3842; Author ID: 552476)

Псюрникова Ольга Сергеевна — врач-пульмонолог, врач-педиатр Консультативно-диагностической поликлиники Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 218-94-09; e-mail: o.psnurikova@mail.ru
Olga S. Psnurikova, Pulmonologist, Pediatrician, Consultative and Diagnostic Clinic, State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Children’s Clinical Hospital”; tel.: (863) 218-94-09; e-mail: o.psnurikova@mail.ru

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, получение данных, анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи, коррекция текста, внесение правок

Фатхуллина И.Р., Орлов А.В., Пятеркина О.Г., Протасова Т.А., Псюрникова О.С. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — concept and design of the study, the idea of the article, formalizing the problem, data analysis and interpretation of the results, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Voronkova A.Yu. — significant contribution to obtaining and entering data into the register, data analysis and interpretation of the results, writing the article, correcting the text, making edits

Fatkhullina I.R., Orlov A.V., Pyaterkina O.G., Protasova T.A., Psnurikova O.S. — significant contribution to obtaining and entering data into the register

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Бронхиальная астма и ожирение: возможности бариатрической хирургии

Н.А. Кароли

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Фенотип бронхиальной астмы (БА) с ожирением является актуальной проблемой современной медицины. По данным ряда исследований продемонстрировано, что при ожирении риск развития БА увеличивается в 1,4–2,6 раза. Установлено, что БА у лиц с ожирением часто ассоциируется с большим количеством симптомов, более выраженным нарушением функции внешнего дыхания и высокой потребностью в ингаляционных препаратах. Снижение массы тела (МТ) приносит пользу для здоровья в отношении многих сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, однако диета, физические упражнения и даже фармакологически индуцированная потеря МТ демонстрируют низкую долгосрочную эффективность. Бариатрическая операция (БО) является многообещающим хирургическим вмешательством для снижения МТ и долгосрочного контроля над сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением, включая БА. **Целью** данной работы является обобщение данных о влиянии БО на течение БА. **Результаты.** Подтверждена эффективность использования бариатрических методов при лечении БА с морбидным ожирением. Продemonстрировано, что снижение МТ оказывает благотворное влияние на БА и контроль над ней, при этом снижается число обострений БА, госпитализаций, потребность в использовании препаратов неотложной помощи, улучшаются качество жизни и результаты функциональных тестов легких. Механизмы, объясняющие улучшение, а иногда и ремиссию БА после бариатрического вмешательства, вероятно, являются многофакторными. В то же время основу сообщений о результатах БО у пациентов с БА в основном составляют наблюдательные исследования с многочисленными ограничениями, включая небольшое число пациентов, отсутствие четких конечных точек и стандартизации диагностики, классификации и оценки результатов лечения БА. В большинстве работ не указывается степень тяжести БА, а если указывается, то это преимущественно нетяжелая БА. Остается неясным, различается ли эффект в зависимости от фенотипа БА с ожирением. Также в настоящее время практически отсутствуют данные о различиях в эффективности и безопасности используемого метода хирургического вмешательства у больных БА. **Заключение.** БО следует рассматривать как метод лечения пациентов с морбидным ожирением и тяжелой БА после предшествующей неудачи медикаментозного, диетического, физического и психотерапевтического лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, бариатрическая хирургия, контроль, эффективность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Кароли Н.А., 2025

Для цитирования: Кароли Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: возможности бариатрической хирургии. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 844–853. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4507

Asthma and obesity: capabilities of bariatric surgery

Nina A. Karoli

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

Abstract

The phenotype of asthma and obesity is an urgent problem of modern medicine. A number of studies have shown that obesity increases the risk of developing asthma by 1.4 – 2.6 times. It has been found that asthma in obese people is often associated with a larger number of symptoms, more pronounced impairment of pulmonary function, and a high need for inhaled drugs. Weight loss provides health benefits against many comorbidities such as obesity, but diet, exercise, and even pharmacologically induced weight loss are associated with poor long-term effectiveness. Bariatric surgery is a promising intervention for weight loss and long-term control of obesity-related comorbidities, including asthma. **The purpose** of this work is to summarize data on the effect of bariatric surgery on the course of asthma. **Results.** Available data support the effectiveness of bariatric methods in the treatment of asthma with morbid obesity: weight loss has a beneficial effect on asthma, its control and reduces the use of emergency medications, asthma exacerbations, hospitalizations, and also leads to improved quality of life and functional lung tests. The mechanisms that explain the improvement and sometimes remission of asthma after bariatric surgery are likely multifactorial. At the same time, it should be noted that the reported results of bariatric surgery in patients with asthma mostly come from observational studies, which have many limitations, including small numbers of patients, lack of clear endpoints, lack of standardization of diagnosis, classification and evaluation of asthma treatment results. Most studies do not specify the severity of asthma, and in those that do, most patients had mild or moderate asthma. It remains unclear whether the effect differs depending on the phenotype of the obese asthmatic patient. Also, at present, there is practically no data on differences in the effectiveness and safety of the method of surgical intervention used in patients with asthma. **Conclusion.** Bariatric techniques should be considered a treatment option in morbidly obese patients with severe asthma after the previous failure of medical, dietary, physical, and psychotherapeutic treatments.

Key words: bronchial asthma, obesity, bariatric surgery, control, efficiency.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support.

© Karoli N.A., 2025

For citation: Karoli N.A. Asthma and obesity: capabilities of bariatric surgery. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 844–853 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4507

Бронхиальной астмой (БА) страдают > 300 млн человек в мире [1–4]. Численность больных БА заметно увеличилась за последние несколько десятилетий [1, 2]. Среди возможных причин можно отметить воздействие окружающей среды (например, повышенное загрязнение воздуха) и нездоровый образ жизни (ожирение, малоподвижный образ жизни и неправильное питание) [1, 3]. Параллельно наблюдается устойчивая тенденция к увеличению лиц с ожирением – в России на конец 2016 г. их зарегистрировано 23,5 млн [5]. По некоторым оценкам распространенность морбидного ожирения увеличится к 2030 г. до 11 % [6]. Ожирение связано с широким спектром проблем со здоровьем, включая повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, дислипидемии, сахарного диабета, апноэ во сне, а также социально-экономическими и психосоциальными нарушениями [1, 7].

По данным ряда исследований продемонстрировано, что при ожирении риск развития БА увеличивается в 1,4–2,6 раза [3, 4, 8–14]. В опубликованном в 2023 г. метаанализе 16 исследований ($n = 1\,161\,169$) показано, что суммарный риск развития БА составил 1,32 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,21–1,44) на 5 кг / м² увеличения индекса массы тела (ИМТ), 1,26 (95%-ный ДИ – 1,09–1,46) – на 10 см увеличения окружности талии и 1,33 (95%-ный ДИ – 1,22–1,44) – на 10 кг прибавки массы тела (МТ) [4].

Механизмы, связывающие ожирение и БА, включают в себя повышенную механическую нагрузку на легкие, обструкцию мелких дыхательных путей (МДП), инсулинорезистентность, изменения в метаболизме глюкозы и микробиоме [1, 4, 9, 10, 14–19]. Установлено, что БА у лиц с ожирением часто ассоциируется с большим количеством симптомов, более выраженным нарушением функции внешнего дыхания и высокой потребностью в ингаляционных препаратах [1, 2, 3, 8–10, 14].

Выделяются 2 основных фенотипа БА с ожирением [2, 3, 10, 15, 19]:

- Т2-БА – установленная аллергическая БА, осложненная ожирением;
- не-Т2-БА – случаи, при которых симптомы БА развиваются на фоне ожирения [20, 21].

Существует мнение, что в случае не-Т2-БА респираторные симптомы связаны с сопутствующими факторами (например, ухудшение физической формы, гастроэзофагеальный рефлюкс, апноэ во сне, гипервентиляционный синдром) и иногда ошибочно диагностируются как БА [18, 22, 23].

Снижение МТ приносит пользу для здоровья в отношении сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, однако диета, физические упражнения и даже фармакологически индуцированная потеря МТ демонстрируют низкую долгосрочную эффективность. Бариатрическая хирургия возникла как многообещающее вмешательство для снижения МТ и контроля над сопутствующими заболеваниями, связанными с ожирением, включая БА [16, 24, 25]. По современным представлениям, цель бариатрической операции (БО) – не просто уменьшить МТ пациента, но

и добиться благоприятных метаболических эффектов (нормализация гликемии, липидного обмена). При этом большинство современных БО объединены термином «метаболическая хирургия» [5, 25]. Бариатрическая / метаболическая хирургия в настоящее время является самым эффективным способом в борьбе с ожирением, при этом отмечается существенное сокращение как частоты развития заболеваний, сопутствующих ожирению, так и смертности больных.

Целью данной работы явилось обобщение данных о влиянии БО на течение БА.

При подготовке обзора использовались базы данных *PubMed*, *ResearchGate*, *eLibrary*, а в качестве ключевых слов – «asthma», «bariatric surgery», «астма», «бариатрическая хирургия». Рассматривались оригинальные исследовательские статьи, тематические исследования, серии случаев, обсервационные исследования, метаанализы и систематические обзоры.

Влияние бариатрических операций на воспаление у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением

Ожирение вызывает состояние хронического воспаления, которое связано с патогенезом ряда сопутствующих заболеваний. Адипокины, секретируемые жировой тканью, играют при этом важную роль: лептин известен как провоспалительный адипокин, уровень которого повышается у людей с ожирением, тогда как адипонектин является противовоспалительным адипокином, снижающим его уровень. Кроме того, у пациентов с ожирением наблюдаются более высокие уровни провоспалительных медиаторов, включая С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин (IL)-6. Этот дисбаланс приводит к увеличению предрасположенности пациентов с ожирением к бронхиальной гиперреактивности и бронхоспазму.

В результате БО этот дисбаланс адипокинов устраняется, что приводит к снижению лептина [19, 26–30], IL-6 [28–30] и увеличению адипонектина [26, 28, 30]. Также отмечается снижение ряда провоспалительных маркеров у больных БА после операции (С-реактивный белок, интерферон- γ , TNF- α и т. п.), при этом отмечается взаимосвязь между снижением МТ и уменьшением системного воспаления [19, 31, 32]. Соотношение адипонектин / лептин значительно увеличивалось после операции у пациентов с ожирением (как с БА, так и без таковой) [33].

В то же время в работе *M. Bantulà et al.* (2022) показано, что потеря МТ не оказала статистически значимого влияния на уровень цитокинов, содержание нейтрофилов и эозинофилов в сыворотке крови у больных БА с ожирением ($n = 10$) [17]. Отмечены также аналогичные данные по отсутствию изменений в содержании эозинофилов и нейтрофилов в периферической крови и биоптатах дыхательных путей (ДП) [18, 26], при этом у пациентов с БА количество тучных клеток в бронхиальных биоптатах, взятых через 12 мес. после БО, значительно снизилось по сравнению с исходным уровнем [26].

Таким образом, подтверждено, что при БО эозинофилия ДП не снижается, хотя симптомы и проявления гиперреактивности уменьшаются. Частично объяснить улучшение контроля над БА можно снижением количества тучных клеток, поскольку тучные клетки способствуют воспалению и ремоделированию тканей.

Влияние бариатрических операций на функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением

Влияние БО на функцию внешнего дыхания при БА оценивалось в ряде исследований [20, 26, 32, 34, 35], по результатам которых показано улучшение функции легких у пациентов с ожирением (как с БА, так и без таковой) после БО [18, 26, 36–38]. *L.P.Boulet et al.* (2012) сообщают об улучшении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), функциональной остаточной емкости у больных БА ($n = 12$) через 1 год после операции [32]. Однако ни у одного из этих пациентов не отмечалось обструкции на исходном уровне (определяемой как $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$) и только у 2 больных отмечено снижение $ОФВ_1 < 80 \%$. По данным другого исследования, участники которого были разделены на 3 группы (лица с наличием БА и без таковой, перенесшие БО, а также больные БА с ожирением (контроль)), показано, что $ОФВ_1$, общий объем легких увеличились в обеих группах после БО, но $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, остаточный объем легких не изменились в группе больных БА [33].

В исследовании *A.Al-Alwan et al.* (2014) сравнивались женщины с ожирением при наличии и отсутствии неаллергической БА [20]. Показано, что у больных без БА через 12 мес. повысились $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, функциональная остаточная емкость, тогда как у лиц с БА улучшился только $ОФВ_1$. Также сообщается о различиях в ответе реакции сопротивления респираторной системы, что позволяет предположить больший эффект на дистальную часть коллабируемого легкого у пациентов с БА.

Интересным представляется анализ влияния БО на функцию МДП. Показано, что ожирение может вызывать отклонения именно в периферической функции легких [20]. Эти изменения плохо измеряются с помощью обычных функциональных тестов. *A. van Huisstede et al.* (2015) продемонстрировано улучшение функции МДП (частотная зависимость (разница между резистивным сопротивлением дыхательной системы (R) при частоте 5 (R_5) и 20 (R_{20}) Гц) – R_{5-20}) в первые 12 мес. после операции, а *J. Witte et al.* (2023) показано, что эффект сохраняется и через 8 лет наблюдения [26, 39]. Более того, R_{5-20} у больных БА, перенесших БО, была значительно ниже в течение 8 лет наблюдения по сравнению с пациентами с БА, которые не подвергались БО. Показатель R_{5-20} был достоверно связан с ИМТ, что подтверждает взаимосвязь функции МДП и ожирения.

В совокупности результаты этих исследований предполагают положительное влияние БО на функ-

цию дыхания в целом у людей с ожирением и БА, но влияние на обструкцию ДП различается. Однако по данным некоторых исследований положительного влияния БО на функцию дыхания у больных БА не показано [17, 31, 38, 40].

Влияние бариатрических операций на гиперреактивность дыхательных путей

Гиперреактивность ДП, измеряемая с помощью тестов с метахолином, оценивалась в ряде исследований у пациентов с ожирением до и после БО [18, 20, 26, 32]. В большинстве случаев отмечено значительное улучшение показателей чувствительности бронхов (провокационная доза, вызывающая 20%-ное снижение $ОФВ_1$ (PD20), или провокационная концентрация, вызывающая 20%-ное снижение $ОФВ_1$ (PC20)) после БО [41]. *L.P.Boulet et al.* показано, что показатель PC20 для метахолина увеличился с 0,84 до 6,2 мг × мл⁻¹ ($p < 0,001$) через 1 год после операции ($n = 12$), в то время как в группе больных БА без операции гиперреактивность ДП оставалась стабильной [32]. Примечательно, что изменение гиперреактивности коррелировало с изменением ИМТ. *A. van Huisstede et al.* (2015) также показано, что у 13 из 24 пациентов, у которых провокационный тест исходно был положительным, через 12 мес. после операции [26] получены отрицательные тесты, однако никакой корреляции между PD20 и ИМТ не обнаружено. Уменьшение гиперреактивности ДП после БО парадоксальным образом связано с увеличением маркеров воспаления лимфоцитов [18].

Данные о влиянии БО на оксид азота в выдыхаемом воздухе противоречивы, однако большинством исследователей отмечено отсутствие изменений [21, 26, 40, 42]. Оксид азота тесно связан с эозинофильным характером воспаления ДП и, возможно, такие отрицательные данные обусловлены преимущественно нейтрофильным характером воспаления у пациентов с БА и ожирением.

Влияние бариатрических операций на обострения бронхиальной астмы

Обострения связаны со значительным риском смертности от БА, с увеличением числа случаев, когда требуется неотложная помощь, госпитализация. В связи с этим предотвращение обострений является маркером контроля над БА. В ряде исследований сообщалось об эффекте БО в отношении частоты обострений БА [18, 43–45]. *P.E.O'Brien et al.* (2002) наблюдались пациенты с БА после БО ($n = 33$) [44], 9 из них сообщили об одной или нескольких госпитализациях по поводу БА в предоперационный год; ни один из них не был госпитализирован после операции. Предполагается, что эти результаты могли быть связаны с регулярным наблюдением врачами после операции, однако по результатам другого исследования это предположение опровергнуто [45]. Рассмотрены административные данные пациентов ($n = 2\ 261$), страдающих БА и ожирением, перенес-

ших БО. Показано, что БО у взрослых пациентов с БА была связана с сокращением числа посещений отделений неотложной помощи и госпитализаций по поводу БА до 58 % в период 24 мес. после операции. Для исключения влияния периоперационного ухода на контроль над БА *K.Hasegawa et al.* проведен тот же анализ у пациентов с БА, страдающих ожирением, у которых выполнено небариатрическое хирургическое вмешательство: риск поступления в отделение неотложной помощи и госпитализации по поводу БА у них не менялся.

Влияние бариатрических операций на контроль над бронхиальной астмой

Большинство исследователей сходятся во мнении, что контроль над БА после БО значительно улучшается [17, 18, 26, 36, 41–43, 46]. Через 1 год после БО *L.P.Boulet et al.* (2012) показано значительное снижение оценки по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ) с $5,6 \pm 5,1$ до $0,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,03$) у больных БА с ожирением ($n = 12$), в то время как в контрольной группе показатель остался неизменным [32]. *M.Maniscalco et al.* показано, что оценка по АСТ значительно улучшилась с 18,7 до 22,2 балла после операции ($p < 0,001$) у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести ($n = 12$), потерявших ≥ 20 % МТ [42]. Улучшение наблюдалось по всем 5 компонентам оценки, тогда как в контрольной группе пациентов, МТ которых не снизилась, оценка по АСТ не изменилась. *P.E.O'Brien et al.* использована шкала тяжести БА для оценки пациентов с БА ($n = 33$) до и после оперативного вмешательства. Обнаружено, что суммарная оценка снизилась с 44,5 до 14,3 балла [44]. Также последовательное улучшение показателей по другим опросникам отмечено *J.B.Dixon et al.* (1999), при этом степень тяжести у пациентов ($n = 10$) до операции классифицирована как тяжелая БА (ТБА), ни один из них не сохранил эту классификационную характеристику после операции. *B.Simard et al.* (2004) сообщает об улучшении у 26 из 29 пациентов (включая 9 больных ТБА) с БА через 2 года после БО [47]. Значительное улучшение контроля над БА сохранялось, по данным исследователей, через 5 лет после операции [12, 35].

В то же время в одном из самых крупных и длительных исследований с участием больных БА и ожирением ($n = 555$) не продемонстрировано значимого изменения контроля над БА [46]. Возможно, это связано с тем, что общая доля пациентов с адекватным контролем над БА (АСТ > 19 баллов) до операции, была довольно высокой и составляла 71,5 %, через 12 мес. после операции этот показатель увеличился до 76,5 % и оставался стабильным до 36 мес., а затем постепенно снизился до 71,4 % к 60-му месяцу [46].

Оценивая влияние БО на контроль над БА и качество жизни (КЖ), конечно, нельзя не учитывать влияние снижения МТ на сопутствующие заболевания (например, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, ночное апноэ), выраженность одышки, связанной с избытком МТ. В то же время улучшение всех ком-

понентов анкет, включая использование неотложных лекарств, ночные пробуждения, в дополнение к присутствию в проспективном наблюдении контрольных групп, вероятно, свидетельствует именно об изменении контроля над БА как заболевания.

Влияние бариатрических операций на объем противоастматической терапии

Конечно, одним из важных критериев эффективности снижения МТ с помощью БО является информация о значительном снижении использования лекарств от БА после операции [7, 11, 18, 32, 37, 40, 44, 48–50]. В систематическом обзоре, включающем 26 бариатрических исследований, по данным 18 работ продемонстрировано прекращение или снижение дозы хотя бы 1 препарата, по результатам 7 исследований сообщается о полном прекращении приема всех лекарств от БА более чем у 40 % больных [41].

По данным одного из ранних исследований по влиянию БО на пациентов с морбидным ожирением и БА ($n = 40$) показано, что у 46 % отмечена полная ремиссия БА, определяемая как отсутствие симптомов и применения противоастматических препаратов [48]. В целом у 90 % пациентов наблюдалось улучшение симптомов БА. Объективная оценка функции ДП в исследовании не проводилась.

В работе *R.C.Reddy et al.* (2011) показано, что число больных, регулярно использовавших пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) (10,9 % vs 5,8 %; $p < 0,001$), ежедневные ингаляционные ГКС (иГКС) (49,8 % vs 29,6 %; $p < 0,001$) или ингаляционные бронходилататоры (35 % vs 20,2 %; $p < 0,001$) для контроля над БА, значительно снизилось через 1 год наблюдения [13].

При анализе данных больных БА с ожирением ($n = 751$) установлено, что среднее количество назначенных противоастматических препаратов уменьшилось на 27 % через 30 дней после операции ($p < 0,0001$), на 37 % – через 6 мес. ($p < 0,0001$), на 44 % – через 1 год ($p < 0,0001$) и на 46 % – через 3 года ($p < 0,0001$ с поправкой на факторы риска) [11].

Интересно, что по данным ряда работ сообщалось о некоторой доле пациентов, прекращающих базисную терапию БА полностью. Правда, не во всех этих работах указывались критерии диагностики БА и определялась ее тяжесть. *M.M.Murr et al.* показано, что у 100 % пациентов с БА в когорте ($n = 6$) наблюдалось «заметное снижение» использования лекарств для лечения БА (период наблюдения составил 30 ± 2 мес.) [50]. Однако при этом отсутствует информация о том, прием каких лекарств был прекращен или снижен и каким образом определялось «выраженное снижение». *A.Dhabuwala et al.* (2000) наблюдали за пациентами с ожирением ($n = 157$) после операции по шунтированию желудка (у 34 из них до операции диагностирована БА, при которой требовалось лечение) [7]. После операции у пациентов ($n = 17$) БА характеризовалась как «разрешившаяся» (определяемая как бессимптомная, при которой лечение не требовалось), у 9 пациентов установлено «улучшение» (определяется как лучший контроль над

БА при том же или меньшем использовании лекарств), у 5 больных течение БА не изменилось. Однако исходная степень тяжести БА и объем получаемой пациентами терапии не указывались.

A.M. Macgregor et al. в ретроспективном исследовании [48] представлены более подробные данные о пациентах с БА ($n = 40$): у 70 % классифицирована ТБА (> 10 обострений БА в год), у 30 % – среднетяжелая (6–10 обострений); 72,5 % пациентов ежедневно принимали только бронхолитические препараты, 27,5 % – по мере необходимости. В послеоперационный период 46 % прекратили прием лекарств. В наиболее тяжелой группе 36 % больных полностью прекратили лечение, 32 % продолжали принимать лекарства только по мере необходимости. Важность этого исследования заключается в том, что была продемонстрирована значимость БО именно для пациентов с ТБА. Об изменении степени тяжести БА указано также *L.M. Santos et al.* (2019): до операции 25 % пациентов находились на ступени III, 75 % – на ступени IV лечения согласно положениям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma – GINA*). После операции у 37,5 % больных определялась III степень терапии, у 12,5 % – II, у 50 % – I ступень по GINA [37].

В исследовании *J.B. Dixon et al.* (1999) через 1 год из 10 пациентов с исходной ТБА не осталось ни одного больного БА тяжелой степени, в то же время в группу «без БА» перешли 8 (25 %) пациентов [12].

По данным крупного ретроспективного исследования ($n = 257$) в течение 1 года после БО у 39,3 % пациентов были отменены все препараты: бронходилататоры – у 42 % пациентов, иГКС – у 41 % [13]. Аналогичные результаты продемонстрированы и в других исследованиях: в течение 1 года после операции сократились суммарная доза ингаляционных препаратов и число визитов в отделение неотложной помощи, улучшился контроль над БА по результатам ACQ, АСТ [17, 22, 26]. Полное прекращение лечения у 66,7 % [49] и 81,8 % [34] пациентов отмечено и в других небольших сериях исследований результатов БО.

Более подробное описание использования лекарственной терапии встречается в ретроспективной работе *N. Sikka et al.* [22]. В послеоперационный год в когорте пациентов ($n = 320$) общая выдача рецептов на респираторные препараты снизилась на 49 % (с 314 до 154), при этом только 43,1 % пациентов, получавших терапию за 1 год до операции, сохранили ее в послеоперационный период наблюдения, 33 (10,4 %) пациента полностью прекратили лечение, 6 (1,9 %) больных начали прием респираторных препаратов. По данным анализа характеристик используемых препаратов показано, что применение β -агонистов снизилось с 14 до 8 %, иГКС – с 8 до 5 %, пероральных ГКС – с 8 до 4 %.

Аналогичным образом *C. Lombardi et al.* сообщает о снижении использования иГКС пациентами с БА ($n = 14$) через 1 год после БО со средней дозы (эквивалентной беклометазону) – 460 мкг исходно – до 218 мкг [40].

Время наступления эффекта и его длительность после бариатрических операций

Большинством исследователей используются стандартные и довольно удаленные от операции точки наблюдения (6 и 12 мес.). Отмечено, что к 6-му месяцу после БО наряду со снижением МТ улучшаются функция легких, КЖ, течение заболевания и снижение объема терапии, что расценивается как положительное влияние на контроль над БА. Однако имеются данные о том, что эффект наступает в первые месяцы после операции, достигая максимума к 6-му месяцу. Так, *A.D. Guerron et al.* (2019) отмечено, что благоприятный эффект наблюдался уже через 30 дней после БО и прогрессировал с течением времени (срок наблюдения – 3 года) [11]. В исследовании *L.P. Boulet et al.* ($n = 12$) максимальный эффект по снижению МТ и влиянию на течение БА наблюдался в первые 6 мес. В дальнейшем (срок наблюдения – 12 мес.) положительные тенденции сохранялись, но были менее значимы [32].

M. Maniscalco et al. (2017) изучалась эффективность БО при наблюдении за пациентами в течение 5 лет [35]. Показано, что через 1 год после операции в основной группе (БО) значительно улучшились как общая оценка по АСТ, так и показатель по мини-вопроснику по качеству жизни с БА (*Mini Asthma Quality of Life Questionnaire – mini-AQLQ*), стойкое улучшение сохранялось также через 5 лет ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе эти результаты остались неизменными, при этом значимой разницы между 1-м и 5-м годами не обнаружено. По мнению авторов, это отражает достигаемый за 1 год максимальный эффект после БО, который стабильно сохранялся в течение 5 лет.

По результатам другого исследования у пациентов после БО в течение 6 лет изучался контроль над БА по данным оценки по АСТ [46]. Показано, что эффект достигает максимума через 1 год наблюдения, остается стабильным в течение 36 мес., а затем постепенно снижается.

Срок самого продолжительного наблюдения за пациентами после БО составил 8 лет [39]. Исходно проведено наблюдение за пациентами с БА и ожирением ($n = 39$), БО проведена у 27 больных, у 12 пациентов БО не проводилась. К конечной точке 8-летнего наблюдения подошли лишь 15 пациентов. Установлено, что положительное влияние БО на исходы, связанные с БА, сохранялось и через 8 лет после операции. Контроль над БА оставался стабильным в течение 8 лет наблюдения, и хотя у лиц группы БО отмечено снижение КЖ, связанное с БА, это не было клинически значимо. Это интересный факт, т. к. по данным более короткого (12 мес.) наблюдения отмечено, что оценка по ACQ быстро улучшилась в обеих группах, тогда как по AQLQ – только в группе БО [26], что связано со значительной потерей МТ у этих пациентов. При восстановлении МТ после БО может ухудшиться оценка по AQLQ (что отмечено при долгосрочном наблюдении), однако то, что это изменение не было клинически значимым, позволяет предположить наличие

других факторов, определяющих КЖ у этих больных. Через 8 лет средний ОФВ₁ в группе БО был достоверно выше по сравнению со средним ОФВ₁ через 12 мес. после БО. Никаких различий в изменениях ОФВ₁ / ФЖЕЛ не наблюдалось между группами. Улучшение функции МДП (R₅₋₂₀) происходило в первые 12 мес. после операции и сохранялось через 8 лет наблюдения. Более того, показатель R₅₋₂₀ у больных БА, перенесших БО, был значительно ниже в течение 8 лет наблюдения по сравнению с больными БА, которые не подвергались БО; при этом R₅₋₂₀ был достоверно связан с ИМТ. К сожалению, необходимо отметить, что использовались статистические данные, которые не позволяют в полной мере оценить долгосрочное влияние БО: в частности, использовались исходные данные всех пациентов (n = 39), а конечные – лишь 15 больных.

A.M. Macgregor et al. (1993) оценен эффект от БО в среднем через 4 года наблюдения [48]. За период наблюдения 5 пациентов набрали МТ. У всех увеличилась частота приступов БА, которая вновь снизилась после успешного похудения после повторной операции.

Бариатрические операции у пациентов с разными фенотипами бронхиальной астмы

Изучено влияние БО у пациентов с разным фенотипом БА и ожирения. Установлено, что у лиц с первым фенотипом БА с ожирением (Т2-БА с высоким уровнем IgE) после БО наблюдается более высокий уровень медиаторов воспаления (лимфоциты CD4⁺ и цитокины, продуцируемые этими клетками), несмотря на улучшение контроля над БА [18]. Также отмечено, что уровень IgE оставался повышенным у пациентов с Т2-БА после потери МТ, хотя и наблюдалась тенденция к его небольшому снижению. В этой же работе наблюдалась тенденция к большему снижению ИМТ в группе больных Т2-БА [21].

Показано, что снижение МТ больше влияет на гиперреактивность ДП у пациентов с низким IgE в сыворотке крови [18, 21]. При потере МТ у лиц с БА и ожирением, ранним началом заболевания и повышенным уровнем IgE (Т2-БА) установлено улучшение механики ДП в покое, однако влияния на гиперчувствительность и гиперреактивность ДП не выявлено. Напротив, потеря МТ у пациентов с БА и ожирением и поздним началом заболевания при нормальном уровне IgE в сыворотке (не-Т2-БА) приводит к уменьшению гиперреактивности ДП, в то время как респираторное сопротивление в покое не меняется.

Благодаря полученным данным подтвердилось явное различное влияние БО на 2 фенотипа БА: потеря МТ не влияет на реактивность МДП у больных Т2-БА с ожирением, тогда как потеря МТ связана со снижением реактивности МДП у больных не-Т2-БА и может привести к сохраняющимся нарушениям механики ДП в состоянии покоя после потери МТ. Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с ожирением и поздним началом БА эффект БО может быть более выражен [19]. Возможно, это связано с тем, что потеря

МТ у лиц с Т2-БА и ожирением приводит к восстановлению активного воспаления ДП и нейтрализует благотворное воздействие увеличения объема легких после операции [21]. С другой стороны, *A. van Huisstede et al.* (2015) показано увеличение PD20 только в подгруппе пациентов с высоким уровнем IgE [26]. *L.P. Boulet et al.* (2012) не отмечено зависимости улучшения PC20 от атопического статуса [32].

Еще один момент – распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у лиц с неатопической БА. Снижение МТ при БО может приводить к уменьшению выраженности проявлений СОАС, а у пациентов могут улучшиться контроль над БА, КЖ и т. д. [51].

Виды бариатрических операций и достигнутый результат

Практически отсутствуют исследования, в которых проводилось бы сравнение влияния различных БО на течение БА, что может быть связано прежде всего с малочисленной когортой участников. *R.C. Reddy et al.* (2011) показано, что результаты и по снижению МТ, и по эффективности лечения БА были хуже у больных, перенесших лапароскопическое бандажирование желудка, в сравнении с другими видами операций [13]. *E. Forno et al.* (2019) отмечено, что у пациентов, перенесших операцию желудочного шунтирования (72,3 %), динамика показателей АСТ была более выраженной по сравнению с перенесшими другие виды БО [46].

A. Gueron et al. не обнаружено существенной разницы в снижении использования лекарств от БА между видами БО, при этом с точки зрения снижения МТ самой результативной операцией явилось переключение двенадцатиперстной кишки [11].

Безопасность бариатрических операций у больных бронхиальной астмой

Бариатрическая хирургия получает все большее распространение по всему миру. Количество операций неуклонно растет: с 0,8500 процедур ежегодно в 1993 г. до > 200 000 – к 2007 г. в США и в мире. Общая периоперационная заболеваемость относительно низкая, а 30-дневная смертность составляет 0,3 % [52]. Однако < 2 % больных подвергаются БО, что связано, возможно, со значительными опасениями при плановых инвазивных процедурах [53]. Ожидаемые проблемы включают трудную интубацию, которая увеличивается при сопутствующем тяжелом СОАС, послеоперационном респираторном дистрессе, гипоксемии, ателектазах, аспирации и развитие тромбоза глубоких вен [43]. Более того, пациенты с БА подвергаются риску обострений в периоперационном периоде, особенно при ТБА или неконтролируемой БА [43, 52, 54, 55]. По данным литературы установлено, что, хотя БА связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре [13, 56], ее наличие не оказывает влияния на смертность, связанную с вмешательством [57].

Заключение

Благодаря имеющимся на сегодня данным подтверждена эффективность использования бариатрических методов при лечении ТБА у пациентов с морбидным ожирением. Некоторые пациенты с ожирением (прежде всего морбидным) и БА могут получить пользу от БО в отношении контроля над БА, риска обострений, использования лекарств и КЖ. Механизмы, при помощи которых можно объяснить улучшение, а иногда и ремиссию БА после БО, вероятно, являются многофакторными. Механические факторы, вызывающие значительную потерю МТ, играют существенную роль, т. к. показано, что у пациентов с ожирением наблюдается изменение дыхания, связанное с коллапсом МДП и гиперинфляцией. Снижение МТ может обратить вспять эти нарушения и привести к улучшению эластичности ДП. Конечно же, большое значение имеет восстановление нормального баланса адипокинов с увеличением адипонектина и снижением лептина. Наконец, ремиссия сопутствующих заболеваний (таких как СОАС и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которые, как известно, осложняют тяжелые и трудно поддающиеся лечению случаи БА) способствует контролю над БА.

БО следует рассматривать как метод лечения пациентов с морбидным ожирением и тяжелой БА после предшествующей неудачи медикаментозной, диетической, физической и психотерапевтической терапии. В то же время основу сообщений о результатах БО у пациентов с БА в основном составляют обсервационные исследования с многочисленными ограничениями, включая небольшое число пациентов, отсутствие четких конечных точек и стандартизации диагностики, классификации и оценки результатов лечения БА. В большинстве работ не указывается степень тяжести БА, а если указывается, то преимущественно это нетяжелая БА. Остается неясным, различается ли эффект в зависимости от фенотипа БА с ожирением, причем имеют значение как особенности БА (Т2 и не-Т2), так и особенности ожирения (например, с наличием метаболического синдрома и без такового). Также в настоящее время практически отсутствуют данные о различиях в эффективности и безопасности используемого метода хирургического вмешательства у больных БА.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности хирургических методов снижения МТ у больных БА как легкой степени, так и ТБА в сочетании с ожирением.

Литература

- Okoniewski W., Lu K.D., Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (5): 613–625. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810-651SR.
- Ather J.L., Chung M., Hoyt L.R. et al. Weight loss decreases inherent and allergic methacholine hyperresponsiveness in mouse models of diet-induced obese asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 55 (2): 176–187. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0070OC.
- Bantulà M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (2): 169. DOI: 10.3390/jcm10020169.
- Parasuaraman G., Ayyasamy L., Aune D. et al. The association between body mass index, abdominal fatness, and weight change and the risk of adult asthma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 7745. DOI: 10.1038/s41598-023-31373-6.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/omet2018153-70.
- Andolfi C., Fisichella P.M. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A.* 2018; 28 (8): 919–924. DOI: 10.1089/lap.2018.0380.
- Dhabuwala A., Cannan R.J., Stubbs R.S. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* 2000; 10 (5): 428–435. DOI: 10.1381/096089200321594291.
- Camargo C.A. Jr, Weiss S.T., Zhang S. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (21): 2582–2588. DOI: 10.1001/archinte.159.21.2582.
- Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013ST.
- Chaaban T.A. Bariatric surgery: a potential cure for asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190003. DOI: 10.1183/16000617.0003-2019.
- Guerron A.D., Ortega C.B., Lee H.J. et al. Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg. Endosc.* 2019; 33 (6): 1967–1975. DOI: 10.1007/s00464-018-6500-x.
- Dixon J.B., Chapman L., O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes. Surg.* 1999; 9 (4): 385–389. DOI: 10.1381/096089299765552981.
- Reddy R.C., Baptist A.P., Fan Z. et al. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes. Surg.* 2011; 21 (2): 200–206. DOI: 10.1007/s11695-010-0155-6.
- Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
- Farzan S., Coyle T., Coscia G. et al. Clinical characteristics and management strategies for adult obese asthma patients. *J. Asthma Allergy.* 2022; 15: 673–689. DOI: 10.2147/JAA.S285738.
- Wei Y.F., Wu H.D. Candidates for bariatric surgery: morbidly obese patients with pulmonary dysfunction. *J. Obes.* 2012; 2012: 878371. DOI: 10.1155/2012/878371.
- Bantulà M., Tubità V., Roca-Ferrer J. et al. Differences in inflammatory cytokine profile in obesity-associated asthma: effects of weight loss. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (13): 3782. DOI: 10.3390/jcm11133782.
- Dixon A.E., Pratley R.E., Forgione P.M. et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 508-15.e1-2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.
- Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 598–605. DOI: 10.1164/rcm.201203-0573OC.
- Al-Alwan A., Bates J.H., Chapman D.G. et al. The nonallergic asthma of obesity: a matter of distal lung compliance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (12): 1494–502. DOI: 10.1164/rcm.201401-0178OC.
- Chapman D.G., Irvin C.G., Kaminsky D.A. et al. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology.* 2014; 19 (8): 1170–1177. DOI: 10.1111/resp.12368.
- Sikka N., Wegienka G., Havstad S. et al. Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (4): 326–330. DOI: 10.1016/j.anai.2009.12.009.
- van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J. et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1356–1364. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.007.
- Switzer N.J. Current trends in obesity: body composition assessment, weight regulation, and emerging techniques in managing severe obesity. *J. Interv. Gastroenterol.* 2013; 3 (1): 34. DOI: 10.7178/jig.106.
- De Luca M., Angrisani L., Himpens J. et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the surgery of obesity and metabolic

- disorders (IFSO). *Obes. Surg.* 2016; 26 (8):1659–1696. DOI: 10.1007/s11695-016-2271-4.
26. van Huisstede A., Rudolphus A., Castro Cabezas M. et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015; 70 (7): 659–667. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206712.
 27. Kalinowski P., Paluszkiwicz R., Wróblewski T. et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13 (2): 181–188. DOI: 10.1016/j.soard.2016.08.025.
 28. Marantos G., Daskalakis M., Karkavitsas N. et al. Changes in metabolic profile and adipoinular axis in morbidly obese premenopausal females treated with restrictive bariatric surgery. *World J. Surg.* 2011; 35 (9): 2022–2030. DOI: 10.1007/s00268-011-1165-9.
 29. Felipe V., Urios A., Garcia-Torres M.L. et al. Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21 (2): 229–237. DOI: 10.1002/oby.20008.
 30. Kelly A.S., Ryder J.R., Marlatt K.L. et al. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2016; 40 (2): 275–280. DOI: 10.1038/ijo.2015.174.
 31. Baltieri L., Cazzo E., de Souza A.L. et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: one-year follow-up. *Respir. Med.* 2018; 145: 48–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.017.
 32. Boulet L.P., Turcotte H., Martin J., Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir. Med.* 2012; 106 (5): 651–660. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.012.
 33. Bantulà M., Tubita V., Roca-Ferrer J. et al. Weight loss and vitamin D improve hyporesponsiveness to corticosteroids in obese asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2023; 33 (6): 464–473. DOI: 10.18176/jiaci.0861.
 34. Spivak H., Hewitt M.F., Onn A., Half E.E. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 U.S. patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am. J. Surg.* 2005; 189 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.038.
 35. Maniscalco M., Zamparelli A.S., Vitale D.F. et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: a pilot study. *Respir. Med.* 2017; 130: 69–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.010.
 36. Juel C.T., Ali Z., Nilas L., Ulrik C.S. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? A systematic review. *J. Asthma Allergy.* 2012; 5: 21–26. DOI: 10.2147/JAA.S32232.
 37. Santos L.M., Ramos B., Almeida J. et al. The impact of weight loss beyond lung function: benefit with respect to asthma outcomes. *Pulmonology.* 2019; 25 (6): 313–319. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.07.007.
 38. Hewitt S., Humerfelt S., Søvik T.T. et al. Long-term improvements in pulmonary function 5 years after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2014; 24 (5): 705–711. DOI: 10.1007/s11695-013-1159-9.
 39. Witte J., Singh H., Turk Y. et al. Effect of bariatric surgery on lung function and asthma control after 8 years of follow-up. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44 (3): 165–170. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230009.
 40. Lombardi C., Gargioni S., Gardinazzi A. et al. Impact of bariatric surgery on pulmonary function and nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic obese patients. *J. Asthma.* 2011; 48 (6): 553–557. DOI: 10.3109/02770903.2011.587581.
 41. Hossain N., Arhi C., Borg C.M. Is bariatric surgery better than nonsurgical weight loss for improving asthma control? A systematic review. *Obes. Surg.* 2021; 31 (4): 1810–1832. DOI: 10.1007/s11695-021-05255-7.
 42. Maniscalco M., Zedda A., Faraone S. et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 102–108. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.029.
 43. Toh J.J., Pasupathy S., Poopalalingam R.A., Koh M.S. Can bariatric surgery be performed safely in patients with severe treatment-resistant asthma? *Obes. Surg.* 2014; 24 (2): 334–336. DOI: 10.1007/s11695-013-1138-1.
 44. O'Brien P.E., Dixon J.B., Brown W. et al. The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obes. Surg.* 2002; 12 (5): 652–660. DOI: 10.1381/096089202321019639.
 45. Hasegawa K., Tsugawa Y., Chang Y., Camargo C.A. Jr. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (2): 288–94.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1931.
 46. Forno E., Zhang P., Nouraie M. et al. The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214730. DOI: 10.1371/journal.pone.0214730.
 47. Simard B., Turcotte H., Marceau P. et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2004; 14 (10): 1381–1388. DOI: 10.1381/0960892042584021.
 48. Macgregor A.M., Greenberg R.A. Effect of surgically induced weight loss on asthma in the morbidly obese. *Obes. Surg.* 1993; 3 (1): 15–21. DOI: 10.1381/096089293765559700.
 49. Sultan S., Parikh M., Youn H. et al. Early U.S. outcomes after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with a body mass index less than 35 kg/m². *Surg. Endosc.* 2009; 23 (7): 1569–1573. DOI: 10.1007/s00464-009-0341-6.
 50. Murr M.M., Siadati M.R., Sarr M.G. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. *Obes. Surg.* 1995; 5 (4): 399–402. DOI: 10.1381/096089295765557494.
 51. Rajalingham S., Das S. How obesity and bariatric surgery can affect asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (1): 268–269. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.011.
 52. Schumann R., Shikora S.A., Sigl J.C., Kelley S.D. Association of metabolic syndrome and surgical factors with pulmonary adverse events, and longitudinal mortality in bariatric surgery. *Br. J. Anaesth.* 2015; 114 (1): 83–90. DOI: 10.1093/bja/aeu362.
 53. Nyenhuis S.M., Dixon A.E., Ma J. Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: what is the evidence? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 751–763. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.026.
 54. van Huisstede A., Biter L.U., Luitwieler R. et al. Pulmonary function testing and complications of laparoscopic bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2013; 23 (10): 1596–1603. DOI: 10.1007/s11695-013-0928-9.
 55. Iyer U.S., Koh K.F., Chia N.C. et al. Perioperative risk factors in obese patients for bariatric surgery: a Singapore experience. *Singapore Med. J.* 2011; 52 (2): 94–99. Available at: <http://www.smj.org.sg/article/perioperative-risk-factors-obese-patients-bariatric-surgery-singapore-experience>
 56. Ballantyne G.H., Svahn J., Capella R.F. et al. Predictors of prolonged hospital stay following open and laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: body mass index, length of surgery, sleep apnea, asthma, and the metabolic syndrome. *Obes. Surg.* 2004; 14 (8): 1042–1050. DOI: 10.1381/0960892041975460.
 57. Tao W., Plecka-Östlund M., Lu Y. et al. Causes and risk factors for mortality within 1 year after obesity surgery in a population-based cohort study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015; 11 (2): 399–405. DOI: 10.1016/j.soard.2014.08.015.

Поступила: 31.03.24
Принята к печати: 11.07.24

References

1. Okoniewski W., Lu K.D., Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (5): 613–625. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810-651SR.
2. Ather J.L., Chung M., Hoyt L.R. et al. Weight loss decreases inherent and allergic methacholine hyperresponsiveness in mouse models of diet-induced obese asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 55 (2): 176–187. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0070OC.
3. Bantulà M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (2): 169. DOI: 10.3390/jcm10020169.
4. Parasuaraman G., Ayyasamy L., Aune D. et al. The association between body mass index, abdominal fatness, and weight change and the risk of adult asthma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 7745. DOI: 10.1038/s41598-023-31373-6.
5. Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Shestakova M.V. et al. [Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (morbid obesity treatment in adults)]. *Ozhirenie i metabolismm.* 2018; 15 (1): 53–70. DOI: 10.14341/omet2018153-70 (in Russian).

6. Andolfi C., Fisichella P.M. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. *J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A.* 2018; 28 (8): 919–924. DOI: 10.1089/lap.2018.0380.
7. Dhabuwala A., Cannan R.J., Stubbs R.S. Improvement in comorbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* 2000; 10 (5): 428–435. DOI: 10.1381/096089200321594291.
8. Camargo C.A. Jr, Weiss S.T., Zhang S. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (21): 2582–2588. DOI: 10.1001/archinte.159.21.2582.
9. Dixon A.E., Holguin F., Sood A. et al. An official American Thoracic Society Workshop report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (5): 325–335. DOI: 10.1513/pats.200903-013ST.
10. Chaaban T.A. Bariatric surgery: a potential cure for asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190003. DOI: 10.1183/16000617.0003-2019.
11. Gueron A.D., Ortega C.B., Lee H.J. et al. Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg. Endosc.* 2019; 33 (6): 1967–1975. DOI: 10.1007/s00464-018-6500-x.
12. Dixon J.B., Chapman L., O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes. Surg.* 1999; 9 (4): 385–389. DOI: 10.1381/096089299765552981.
13. Reddy R.C., Baptist A.P., Fan Z. et al. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes. Surg.* 2011; 21 (2): 200–206. DOI: 10.1007/s11695-010-0155-6.
14. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
15. Farzan S., Coyle T., Coscia G. et al. Clinical characteristics and management strategies for adult obese asthma patients. *J. Asthma Allergy.* 2022; 15: 673–689. DOI: 10.2147/JAA.S285738.
16. Wei Y.F., Wu H.D. Candidates for bariatric surgery: morbidly obese patients with pulmonary dysfunction. *J. Obes.* 2012; 2012: 878371. DOI: 10.1155/2012/878371.
17. Bantulà M., Tubita V., Roca-Ferrer J. et al. Differences in inflammatory cytokine profile in obesity-associated asthma: effects of weight loss. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (13): 3782. DOI: 10.3390/jcm11133782.
18. Dixon A.E., Pratley R.E., Forgiere P.M. et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 508–15.e1-2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.
19. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (7): 598–605. DOI: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
20. Al-Alwan A., Bates J.H., Chapman D.G. et al. The nonallergic asthma of obesity: a matter of distal lung compliance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (12): 1494–502. DOI: 10.1164/rccm.201401-0178OC.
21. Chapman D.G., Irvin C.G., Kaminsky D.A. et al. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology.* 2014; 19 (8): 1170–1177. DOI: 10.1111/resp.12368.
22. Sikka N., Wegienka G., Havstad S. et al. Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (4): 326–330. DOI: 10.1016/j.ana.2009.12.009.
23. van Huisstede A., Castro Cabezas M., van de Geijn G.J. et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1356–1364. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.007.
24. Switzer N.J. Current trends in obesity: body composition assessment, weight regulation, and emerging techniques in managing severe obesity. *J. Interv. Gastroenterol.* 2013; 3 (1): 34. DOI: 10.7178/jig.106.
25. De Luca M., Angrisani L., Himpens J. et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (IFSO). *Obes. Surg.* 2016; 26 (8): 1659–1696. DOI: 10.1007/s11695-016-2271-4.
26. van Huisstede A., Rudolphus A., Castro Cabezas M. et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015; 70 (7): 659–667. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206712.
27. Kalinowski P., Paluszkiwicz R., Wróblewski T. et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13 (2): 181–188. DOI: 10.1016/j.soard.2016.08.025.
28. Marantos G., Daskalakis M., Karkavitsas N. et al. Changes in metabolic profile and adipoinflammatory axis in morbidly obese premenopausal females treated with restrictive bariatric surgery. *World J. Surg.* 2011; 35 (9): 2022–2030. DOI: 10.1007/s00268-011-1165-9.
29. Felipo V., Urios A., García-Torres M.L. et al. Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21 (2): 229–237. DOI: 10.1002/oby.20008.
30. Kelly A.S., Ryder J.R., Marlatt K.L. et al. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2016; 40 (2): 275–280. DOI: 10.1038/ijo.2015.174.
31. Baltieri L., Cazzo E., de Souza A.L. et al. Influence of weight loss on pulmonary function and levels of adipokines among asthmatic individuals with obesity: one-year follow-up. *Respir. Med.* 2018; 145: 48–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.017.
32. Boulet L.P., Turcotte H., Martin J., Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir. Med.* 2012; 106 (5): 651–660. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.012.
33. Bantulà M., Tubita V., Roca-Ferrer J. et al. Weight loss and vitamin D improve hyporesponsiveness to corticosteroids in obese asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2023; 33 (6): 464–473. DOI: 10.18176/jiaci.0861.
34. Spivak H., Hewitt M.F., Onn A., Half E.E. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 U.S. patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am. J. Surg.* 2005; 189 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.038.
35. Maniscalco M., Zamparelli A.S., Vitale D.F. et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: a pilot study. *Respir. Med.* 2017; 130: 69–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.010.
36. Juel C.T., Ali Z., Nilas L., Ulrik C.S. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? A systematic review. *J. Asthma Allergy.* 2012; 5: 21–26. DOI: 10.2147/JAA.S32232.
37. Santos L.M., Ramos B., Almeida J. et al. The impact of weight loss beyond lung function: benefit with respect to asthma outcomes. *Pulmonology.* 2019; 25 (6): 313–319. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.07.007.
38. Hewitt S., Humerfelt S., Sövik T.T. et al. Long-term improvements in pulmonary function 5 years after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2014; 24 (5): 705–711. DOI: 10.1007/s11695-013-1159-9.
39. Witte J., Singh H., Turk Y. et al. Effect of bariatric surgery on lung function and asthma control after 8 years of follow-up. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44 (3): 165–170. DOI: 10.2500/aap.2023.44.230009.
40. Lombardi C., Gargioni S., Gardinazzi A. et al. Impact of bariatric surgery on pulmonary function and nitric oxide in asthmatic and non-asthmatic obese patients. *J. Asthma.* 2011; 48 (6): 553–557. DOI: 10.3109/02770903.2011.587581.
41. Hossain N., Arhi C., Borg C.M. Is bariatric surgery better than nonsurgical weight loss for improving asthma control? A systematic review. *Obes. Surg.* 2021; 31 (4): 1810–1832. DOI: 10.1007/s11695-021-05255-7.
42. Maniscalco M., Zedda A., Faraone S. et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 102–108. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.07.029.
43. Toh J.J., Pasupathy S., Poopalalingam R.A., Koh M.S. Can bariatric surgery be performed safely in patients with severe treatment-resistant asthma? *Obes. Surg.* 2014; 24 (2): 334–336. DOI: 10.1007/s11695-013-1138-1.
44. O'Brien P.E., Dixon J.B., Brown W. et al. The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obes. Surg.* 2002; 12 (5): 652–660. DOI: 10.1381/096089202321019639.
45. Hasegawa K., Tsugawa Y., Chang Y., Camargo C.A. Jr. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (2): 288–94.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1931.
46. Forno E., Zhang P., Nourae M. et al. The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214730. DOI: 10.1371/journal.pone.0214730.
47. Simard B., Turcotte H., Marceau P. et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2004; 14 (10): 1381–1388. DOI: 10.1381/0960892042584021.

48. Macgregor A.M., Greenberg R.A. Effect of surgically induced weight loss on asthma in the morbidly obese. *Obes. Surg.* 1993; 3 (1): 15–21. DOI: 10.1381/096089293765559700.
49. Sultan S., Parikh M., Youn H. et al. Early U.S. outcomes after laparoscopic adjustable gastric banding in patients with a body mass index less than 35 kg/m². *Surg. Endosc.* 2009; 23 (7): 1569–1573. DOI: 10.1007/s00464-009-0341-6.
50. Murr M.M., Siadati M.R., Sarr M.G. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. *Obes. Surg.* 1995; 5 (4): 399–402. DOI: 10.1381/096089295765557494.
51. Rajalingham S., Das S. How obesity and bariatric surgery can affect asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (1): 268–269. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.10.011.
52. Schumann R., Shikora S.A., Sigl J.C., Kelley S.D. Association of metabolic syndrome and surgical factors with pulmonary adverse events, and longitudinal mortality in bariatric surgery. *Br. J. Anaesth.* 2015; 114 (1): 83–90. DOI: 10.1093/bja/aeu362.
53. Nyenhuis S.M., Dixon A.E., Ma J. Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: what is the evidence? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 751–763. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.026.
54. van Huisstede A., Biter L.U., Luitwieler R. et al. Pulmonary function testing and complications of laparoscopic bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2013; 23 (10): 1596–1603. DOI: 10.1007/s11695-013-0928-9.
55. Iyer U.S., Koh K.F., Chia N.C. et al. Perioperative risk factors in obese patients for bariatric surgery: a Singapore experience. *Singapore Med. J.* 2011; 52 (2): 94–99. Available at: <http://www.smj.org.sg/article/perioperative-risk-factors-obese-patients-bariatric-surgery-singapore-experience>
56. Ballantyne G.H., Svahn J., Capella R.F. et al. Predictors of prolonged hospital stay following open and laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: body mass index, length of surgery, sleep apnea, asthma, and the metabolic syndrome. *Obes. Surg.* 2004; 14 (8): 1042–1050. DOI: 10.1381/0960892041975460.
57. Tao W., Plecka-Östlund M., Lu Y. et al. Causes and risk factors for mortality within 1 year after obesity surgery in a population-based cohort study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2015; 11 (2): 399–405. DOI: 10.1016/j.soard.2014.08.015.

Received: March 31, 2024

Accepted for publication: November 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Nina A. Karoli, Doctor of Medicine, Professor, hospital therapy chair of general medicine Department, V. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia; tel.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Наследственные кожно-легочные синдромы

Т.А.Гостева¹ ✉, Р.В.Сараниук²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Курчатовский центр современной медицины»: 307250, Россия, Курская обл., Курчатова, ул. Энергетиков, 10

² Кабинет дерматологии и венерологии “Derma Эксперт”: 305006, Россия, Курск, просп. Анатолия Дериглазова, 1, офис 3

Резюме

Кожа как орган часто вовлекается в патологические процессы, происходящие внутри различных систем организма. Это может наблюдаться в случаях патологии дыхательной системы, при которой на коже и ее придатках отмечается множество патологических изменений. Поражение той или иной системы может привести к вовлечению в патологический процесс другой системы, создавая порой сложную междисциплинарную проблему. Особенно ярко сочетанные поражения органов дыхания и кожи наблюдаются в качестве составляющих ряда наследственных синдромов, при которых патология кожи и органов дыхания зачастую являются ведущими симптомами заболевания. В случае наследственной патологии поражение кожи и органов дыхания происходит вследствие генетически обусловленного нарушения работы и созревания определенного физиологического звена. Генетически обусловленные нарушения со стороны сосудов (синдром Рандю–Ослера–Вебера, Клиппеля–Треноне), соединительной ткани (нейрофиброматоз I типа, синдром Элерса–Данлоса, *Cutis laxa*, туберозный склероз), меланокитарной системы (синдром Германски–Пудлака) вовлекают в патологический процесс целый ряд органов и систем организма, включая кожу и органы дыхания. **Целью** данной работы явилось освещение имеющихся данных о наследственных заболеваниях и синдромах с вовлечением кожи и органов дыхания. **Заключение.** Знание о клинических взаимодействиях в рамках наследственных кожно-легочных синдромов, их своевременная диагностика и рациональное лечение могут помочь увеличить выживаемость пациентов и сохранить качество жизни. При рассмотрении данного междисциплинарного вопроса на стыке пульмонологии и дерматологии требуется дальнейшее изучение с целью совершенствования методов медицинской помощи пациентам данной группы.

Ключевые слова: кожно-легочные синдромы, легочный фиброз, пневмоторакс, дистрофии ногтей, поражения кожи.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Рукопись подготовлена на личные средства авторского коллектива.

© Гостева Т.А., Сараниук Р.В., 2025

Для цитирования: Гостева Т.А., Сараниук Р.В. Наследственные кожно-легочные синдромы. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 854–865. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-854-865

Hereditary skin-pulmonary syndromes

Tatiana A. Gosteva¹ ✉, Roman V. Saraniuk²

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”: prosp. Anatoliya Deriglazova 1, office 3, Kursk, 305006, Russia

Abstract

The skin, as an organ, is often involved in pathological processes occurring within various body systems. This can be observed in respiratory conditions associated with many pathological changes on the skin and its appendages. Damage to one system can lead to the involvement of another in the pathological process, sometimes creating a complex interdisciplinary problem. Especially vivid combined lesions of the respiratory organs and skin are observed as components of a number of hereditary syndromes, in which the skin and respiratory conditions are often the leading symptoms of the disease. In the case of hereditary pathology, lesions of the skin and respiratory organs occur due to a genetically determined disruption of the work and maturation of a certain physiological link. Genetically determined disorders of the vessels (Rendu – Osler – Weber syndrome, Klippel – Treunaunay syndrome), connective tissue (neurofibromatosis type I, Ehlers – Danlos syndrome, cutis laxa, tuberous sclerosis), melanocytic system (Hermansky – Pudlak syndrome) – all involve a number of organs and body systems in the pathological process, including the skin and respiratory organs. **The aim** of this work is to provide an overview of the available data on hereditary diseases and syndromes involving the skin and respiratory system. **Conclusion.** Knowledge of clinical interactions within hereditary skin and lung syndromes, their modern diagnostics and rational treatment can help to increase patient survival and maintain their quality of life. This interdisciplinary issue at the intersection of pulmonology and dermatology requires further study in order to improve the methods of medical care for this group of patients.

Key words: skin-pulmonary syndromes, pulmonary fibrosis, pneumothorax, nail dystrophy, skin lesions.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. The manuscript was prepared using the personal funds of the authors.

© Gosteva T.A., Saraniuk R.V., 2025

For citation: Gosteva T.A., Saraniuk R.V. Hereditary skin-pulmonary syndromes. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 854–865 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-854-865

Для клиницистов кожа и дыхательная система всегда представляли собой объект диагностического поиска. Осмотр кожи и ее придатков так же, как и обследование дыхательной системы, являются базовыми этапами диагностики в рамках рутинного приема.

Целью данной работы является освещение имеющихся данных о наследственных заболеваниях и синдромах с вовлечением кожи и органов дыхания, ведь поражение одной из этих систем может вызвать изменения в другой. Впервые подобная закономерность была описана *H. Pride* (1991) [1]. Особенно наглядно сочетанные поражения кожи и органов дыхания наблюдаются при ряде наследственных синдромов, при которых поражения кожи и органов дыхания выступают как в качестве основных признаков заболевания, так и в качестве клинических признаков в рамках определенного симптомокомплекса. Знание клинической картины и закономерностей сочетанных поражений кожи и органов дыхания может сыграть важную роль в более ранней диагностике заболевания и, как следствие, выбора рациональной тактики ведения пациента. Учитывая тот факт, что патологические изменения кожи и органов дыхания не всегда являются ведущими симптомами того или иного заболевания, знание клинической картины других сочетанных поражений может помочь не только в выявлении определенных изменений со стороны опре-

деленной системы, но и поможет при установлении диагноза в целом.

В данной статье рассматривается клиническая картина наследственных заболеваний и синдромов с акцентом на клиническую картину сочетанных поражений кожи и органов дыхания. В рамках данной работы рассмотрены такие заболевания, как болезнь Берта–Хогга–Дюбе (ББХД), синдром Рандю–Ослера–Вебера (СРОВ), синдром Элерса–Данлоса (СЭД), нейрофиброматоз I типа, туберозный склероз (ТС), синдром Клиппеля–Треноне (СКТ), *Cutis laxa*, синдром Германски–Пудлака (СГП) и врожденный дискератоз (ВДК), сопровождающиеся яркой и разнообразной клинической картиной поражений кожи, ее придатков и органов дыхания.

Для упрощения процесса дифференциальной диагностики и установления диагноза необходима сводная таблица данных с указанием основных клинических проявлений со стороны кожи, ее придатков и органов дыхания. С учетом того, что при ряде наследственных заболеваний и синдромов наблюдается вовлечение сразу нескольких органов и систем, необходимо также обозначить другие важные в диагностическом плане патологические изменения (табл. 1).

Описываемые наследственные патологии разнообразны и достаточно многочисленны, поэтому для понимания их этиопатогенеза и частоты встречаемо-

Таблица 1
Ведущие клинические проявления наследственных заболеваний и синдромов с сочетанными поражениями кожи, ее придатков, органов дыхания, а также других систем органов

Table 1
Leading clinical manifestations of hereditary diseases and syndromes with combined lesions of the skin, its appendages, respiratory organs, and other body systems

Болезнь / синдром	Поражения кожи и ее придатков	Поражения органов дыхания	Поражения других органов и систем
ББХД	Гамартомы кожи лица	Множественные кисты легких	Злокачественные опухоли почек
		Спонтанный пневмоторакс	Доброкачественные и злокачественные опухоли различной локализации
СРОВ	Множественные телеангиэктазии	Артериовенозные мальформации легких	Сосудистые мальформации различной локализации
		Гемоторакс	
		Легочная гипертензия	
СЭД	Гиперэластичность кожи	БА	Поражение зубов, костно-суставной системы и внутренних органов
		Пневмоторакс	
		Внутрилегочное кровотечение	
Нейрофиброматоз I типа	Пятна «кофе с молоком»	Нейрофиброматоз-ассоциированные диффузные поражения легких	Поражение органов зрения, костно-суставной системы, нервной системы, риск развития злокачественных неоплазий
	Нейрофибромы		
	Веснушки	Легочный фиброз	
ТС	Пятна гипопигментации	Лимфангиолейомиоматоз	Поражение нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и органов зрения
	Ангиофибромы		
	Фибромы ногтей «Шагреновая кожа»		
СКТ	Сосудистые мальформации	Тромбоз эмболия легочной артерии	Сосудистые мальформации различных органов
<i>Cutis laxa</i> (аутосомно-доминантный тип)	Снижение эластичности и упругости кожи	Эмфизема	Грыжи пищеварительного тракта
		Бронхоэктатическая болезнь	Выпадение гениталий
		Стеноз легочной артерии	

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 856

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 855

СГП	Глазокожный альбинизм	Легочный фиброз	-
		Неспецифическая интерстициальная пневмония	
ВДК	Узорчатая, сетчатая пигментация кожи	Легочный фиброз	Множественные поражения сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной и нервной систем, поражение зубов, костей, органов слуха и зрения
	Дистрофия ногтей		
	Раннее выпадение и поседение волос		
	Гипергидроз		
Буллезный эпидермолиз	Множественные эпидермо-дермальные пузыри и эрозии	Поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей	Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного и мочеполового тракта
Эпидермолитический гиперкератоз	Эритродермия	Неонатальная пневмония	Множественные пороки развития
	Ладонно-подошвенная кератодермия	Аномалии развития легких	
Синдром Гудпасчера	Васкулиты кожи	Геморрагическая пневмония	Поражение почек
		Легочное кровотечение	
ИЛФ	Гипертрофическая остеоартропатия (ногти Гиппократата)	Интерстициальная болезнь легких	Злокачественные неоплазии органов дыхания
		Легочный фиброз	

Примечание: ББХД – болезнь Берта–Хогга–Дюбе; СРОВ – синдром Рандю–Ослера–Вебера; СЭД – синдром Элерса–Данлоса; БА – бронхиальная астма; ТС – туберозный склероз; СКТ – синдром Клиппеля–Треноне; СГП – синдром Германски–Гудлака; ВДК – врожденный дискератоз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

сти важны генетико-эпидемиологические данные, представленные в табл. 2.

Клинические проявления кожно-легочных заболеваний и синдромов

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе-1

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе-1 (ББХД-1) представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутациями гена *FLCN*, кодирующего белок фолликулин [2].

Клинические проявления ББХД зависят от степени мутации гена *FLCN*, но обычно всегда сопровождаются поражениями кожи и органов дыхания. Наиболее частыми поражениями органов дыхания при ББХД являются множественные двусторонние кисты в легких, отмечающиеся у > 80 % пациентов [3], что, в свою очередь, также обуславливает риск развития пневмоторакса [4, 5]. При этом следует отметить, что кисты в легких чаще всего носят асимптомный характер, не вызывают субъективных жалоб у пациентов и не оказывают влияния на дыхательную функцию легких [2, 6–8]. Также у пациентов с ББХД были описаны случаи различного рода гиперплазий доброкачественного и злокачественного характера [9], но достоверной ассоциации между заболеванием и развитием различных опухолей не выявлено.

Поражения кожи при ББХД характеризуются наличием множественных фиброфолликулом и триходиском, наблюдаемых у 80 % пациентов [3]. Структурно данные новообразования представляют собой гамартомы, клинически определяемые как небольшие множественные папулы телесного цвета, незначительно возвышающиеся над окружающей кожей [8]. Типичной локализацией поражений является кожа околоносовой области, ретроаурикулярная и затылочная обла-

сти, а также кожа верхней трети спины [9]. К другим поражениям кожи при ББХД относятся различные опухоли кожи, такие как комедональный невус [10], перифолликулярные фибромы [11], соединительнотканнные невусы [12], множественные ангиоматозные узлы и ангиофибромы [13], ангиолипомы [14], околоногтевые папулы [9] и папулы на слизистой оболочке полости рта [15, 16].

Помимо кожно-легочных проявлений, установлены ассоциации между злокачественными неоплазиями и ББХД. Так, для ББХД характерно развитие злокачественных и доброкачественных опухолей различной локализации: в частности, рак почки наблюдается у > 1/2 пациентов с ББХД [7, 9], выявляются также злокачественные неоплазии легких, толстой и прямой кишки, опухоли эндокринных желез [15].

Синдром Рандю–Ослера–Вебера

СРОВ (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) представляет собой редкое наследственное заболевание, передаваемое по аутосомно-доминантному типу и представляющее собой множественную системную дисплазию сосудов [17, 18]. У 90 % пациентов развитие заболевания обусловлено мутацией гена *ENG* (I тип) и гена *ALK1* (II тип) [19].

Со стороны органов дыхания СРОВ проявляется легочными артериовенозными мальформациями, которые отмечаются у 50 % пациентов [19]. Чаще всего вовлечение органов дыхания имеет бессимптомный характер, но в тяжелых случаях может привести к развитию септических и асептических эмболий с дальнейшим риском развития инсультов, транзиторных ишемических атак и абсцесса мозга [20, 21]. Также у пациентов с СРОВ могут наблюдаться кровохарканье и гемоторакс [22], что чаще наблюдается при беременности [23]. Также к редким проявлениям СРОВ относится развитие легочной гипертензии [24].

Таблица 2
Генетико-эпидемиологические данные наследственных заболеваний и синдромов с сочетанными поражениями кожи, ее придатков, органов дыхания

Table 2
Genetic and epidemiological characteristics of hereditary diseases and syndromes with combined lesions of the skin, its appendages, and respiratory organs

Болезнь / синдром	Частота встречаемости	Тип наследования	Вовлеченные гены	Эффекты вовлеченных генов
БХД-1	1–9 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный	<i>FLCN</i> (фолликулин)	Подавление опухолевого роста
СРОВ	1–5 / 10 000	То же	<i>ENG</i> (эндоглин) (I тип) <i>ALK1</i> (активин рецептор-подобная киназа 1) (II тип)	Выраженная ассоциация с эндотелием сосудов
СЭД	1 / 20 000–40 000 (классический I тип)	– « –	<i>COL5A1</i> (коллаген альфа-1 (V)) (для I классического типа)	Ведущая роль в контроле фибрилlogenеза
Нейрофиброматоз 1 типа	1–5 / 10 000	– « –	<i>NF1</i> (нейрофибромин)	Подавление опухолевого роста
ТС	1–9 / 100 000	– « –	<i>TSC1</i> (гамартин)	Регуляция роста и пролиферации клеток
СКТ	< 1 / 1 000 000	– « – Парадоминантное наследование (предположительно)	<i>PI3K</i> (фосфатидилинозитол-4-5-бисфосфат 3-киназа)	Регуляция клеточных функций
<i>Cutis laxa</i> (аутосомно-доминантный тип)	< 1 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный	<i>ELN</i> (эластин)	Развитие гладкой мускулатуры артерий
СГП	1–9 / 1 000 000	То же	<i>HPS1-10</i> (комплекс 1 биогенеза лизосом-связанных органелл, субъединица 3)	Развитие и созревание лизосом и лизосомоподобных органелл
ВДК	1–9 / 1 000 000	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный рецессивный	<i>TERC</i> (РНК-компонент теломеразы)	Ключевой компонент фермента теломеразы
Буллезный эпидермолиз	1 / 30 000–1 000 000	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	<i>KRT5</i> , <i>KRT14</i> , <i>DSP</i> , <i>PKP-1</i> , <i>PLEC</i> , <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> , <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> , <i>COL7A1</i> , <i>FERMT1</i>	Функциональность структурных белков различных слоев кожи
Эпидермолитический гиперкератоз	Не установлена	Аутосомно-доминантный	<i>KRT1</i> (кератин-1)	Терминальная дифференцировка эпидермиса
Синдром Гудпасчера	0,5–1 / 1 000 000	Не установлено	<i>COL4A3</i> (коллаген, тип 4 альфа-3)	Антиангиогенная активность
ИЛФ	1–5 / 10 000	Полигенный Мультифакториальный	<i>MUC5B</i> (муцин 5, подтип В)	Вязкость и способность смазывания

Примечание: БХД-1 – болезнь Берта-Хогга-Дюбе-1; СРОВ – синдром Рандю-Ослера-Вебера; СЭД – синдром Элерса-Данлоса; ТС – туберозный склероз; СКТ – синдром Клиппеля-Треноне; СГП – синдром Германски-Пудлака; ВДК – врожденный дискератоз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Со стороны кожи данный синдром клинически проявляется множественными телеангиэктазиями, которые определяются у 75–95 % пациентов [25]. Чаще всего телеангиэктазии появляются в детстве после первого эпизода носового кровотечения, достигая своего максимального распространения к 3–4-му десятилетию жизни [26]. Типичной локализацией поражений при СРОВ является лицо, губы, язык, слизистая полости рта и носа, кожа наружного слухового прохода, ладони и подошвы (преимущественно дистальные фаланги), туловище [27]. Однако выраженные кожные проявления наблюдаются только у 20–40 % пациентов. В большинстве случаев у пациентов отмечается изолированное поражение кожи ладоней, дистальных фаланг пальцев и сочетанное поражение губ и языка (71 и 66 % соответственно) [28]. Следует отметить, что телеангиэктазии при СРОВ являются очень чувствительными к механическим стимулам, что может существенно повлиять на качество жизни пациентов.

К другим важным (не кожно-легочным проявлениям СРОВ) относятся носовые кровотечения и развитие железодефицитной анемии, отмечающейся у 50–90 % пациентов в зависимости от возраста. Учитывая, что СРОВ является системной патологией развития сосудов, помимо легких и кожи, различного рода сосудистые мальформации могут наблюдаться в других системах органов, включая печень, головной мозг и желудочно-кишечный тракт [29].

Синдром Элерса-Данлоса

СЭД – группа генетических заболеваний соединительной ткани, главными клиническими признаками которых являются гиперрастяжимость и гипермобильность кожи, хрупкость сосудов и атрофические рубцы [30]. Различные фенотипы СЭД имеют свою генетическую основу, но в большинстве случаев заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования или возникает за счет мутации *de novo*.

Поражения кожи являются наиболее примечательным и хорошо визуализируемым диагностическим признаком при СЭД. У пациентов с СЭД отмечается выраженная гиперэластичность кожи; сама кожа имеет гладкую, бархатистую структуру. Также характерно образование атрофических рубцов и медленное заживление ран [31]. Поражения органов дыхания при СЭД, хоть и встречаются не так часто, имеют разнообразную клиническую картину. Бронхиальная астма отмечается у 23–43 % пациентов с СЭД (классический тип), что обусловлено в т. ч. ассоциацией данного синдрома с риском развития атопических расстройств [32]. Также для пациентов с СЭД характерно наличие диспноэ [33, 34], синдрома ночных апноэ [35] и дисфонии [36]. Что касается легочных поражений, для СЭД характерно развитие пневмо- и гемоторакса [35], эмфизематозные и буллезные изменения паренхимы легких, кисты и гематомы легких [36]. Также при СЭД описаны некоторые внелегочные нарушения со стороны дыхательной системы, включающие деформации грудной клетки, слабость дыхательных мышц и грыжи диафрагмы [37].

Клинический спектр прочих жалоб зависит от фенотипа СЭД. Несмотря на это, обычно общими жалобами для всех фенотипов заболевания являются мышечная слабость, падения и трудности при ходьбе, поражение зубов (гиподонтия, дисплазия зубов), вывихи и подвывихи суставов вследствие их гипермобильности, частые грыжи различной локализации, выпадение прямой кишки [38].

Нейрофиброматоз I типа

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингаузена) – наследственное нейродерматологическое расстройство, характеризующееся развитием множественных гамартом различной локализации [39]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования [40]. Основу его развития составляет мутация в гене *NF1*, кодирующего белок нейрофибромин, который широко экспрессируется в различных тканях организма [41].

Кожные проявления нейрофиброматоза I типа являются наиболее ранними и хорошо визуализируемыми клиническими признаками заболевания. Так, пятна цвета «кофе с молоком» (*“café-au-lait” macules*) отмечаются у всех пациентов и являются одним из патогномоничных симптомов заболевания [42] (рис. 1). Пятна представляют собой очаги светло-коричневого цвета, с четкими границами, диаметром 0,5–50 см и тенденцией к росту и распространению в 1-е 10-летие жизни пациента. Обычно у пациентов с нейрофиброматозом I типа отмечается ≥ 6 таких образований [43]. Нейрофибромы – еще одно характерное поражение кожи при нейрофиброматозе I типа. Они представляют собой узлы, мягкие при пальпации, различного диаметра, розового или синюшно-розового цвета на широком основании с преимущественной локализацией на коже туловища [44] (рис. 2). В отношении нейрофибром при нейрофиброматозе I типа патогномоничным является «симптом петли»: инва-



Рис. 1. Пятна цвета «кофе с молоком» у пациента с нейрофиброматозом I типа

Figure 1. Café-au-lait spots in a patient with neurofibromatosis type I



Рис. 2. Нейрофиброма кожи туловища у пациента с нейрофиброматозом I типа

Figure 2. Neurofibroma of the trunk in a patient with neurofibromatosis type I

гинация нейрофибромы в толщу дермы при нажатии пальцем и восстановление ее формы после устранения давления [45]. Для нейрофиброматоза I типа также характерно появление веснушек на коже различных интертригинозных областей (симптом Кроу), которые встречаются у 70 % пациентов. Они представляют собой мелкие сгруппированные пятна, светло-желтого или коричневого цвета, с более поздней (на 3–5 лет) манифестацией по сравнению с пятнами «кофе с молоком» [46]. Также при нейрофиброматозе I типа отмечается выраженная ассоциация с развитием анемических невусов и ювенильных ксантогранулем, которые развиваются в ранние годы жизни [47].

Нейрофиброматоз-ассоциированные диффузные поражения легких являются основным клиническим проявлением основного заболевания со стороны дыхательной системы. Данные поражения чаще всего представляют собой клиническую картину кистозных поражений верхних долей легких и базиллярного интерстициального заболевания легких [48]. Обычно поражения легких у пациентов с нейрофиброматозом I типа отмечаются на 4–5-м десятилетии жизни и могут проявиться в виде спонтанного пневмоторакса, легочной гипертензии, хронической дыхательной недостаточности, кистозно-буллезных поражений легких, в некоторых случаях – аденокарциномой легких [49]. Следует отметить, что данные клинические проявления являются неспецифичными для основного заболевания и могут варьироваться в зависимости от тяжести течения основного заболевания и наличия факторов риска (курение) [50].

Другими важными клиническими проявлениями нейрофиброматоза I типа являются поражения органов зрения (узелки Лиша) [51], костно-суставной системы (кифосколиоз, псевдоартроз, остеопороз, дисплазия костной ткани) [52], неврологические расстройства (когнитивные нарушения, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивность, макроцефалия) [53], развитие злокачественных неоплазий различной локализации [54].

Туберозный склероз

ТС (болезнь Бурневилля, болезнь Прингла–Бурневилля, триада Фохта, EPILEPSIA) представляет собой редкое нейродерматологическое расстройство с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся наличием клеточной и тканевой дисплазии [55].

При ТС наблюдаются разнообразные клинические проявления на коже, которые встречаются у 90 % пациентов [55]. Гипопигментированные пятна, напоминающие «листья ясеня», являются одним из наиболее распространенных кожных признаков заболевания и встречаются более чем у 90 % пациентов [56]. Обычно пятна визуализируются с рождения или в первые годы жизни. Поражения представляют собой гипопигментированные пятна диаметром > 5 мм с четкими границами. В течение жизни у пациентов отмечается появление новых очагов в виде точечной лейкодермы (симптом конфетти) со спонтанной репигментаци-



Рис. 3. Опухоль Кенена у пациента с туберозным склерозом
Figure 3. Koenen tumor in a patient with tuberous sclerosis

ей некоторых очагов [57]. Другим важным кожным проявлением ТС являются ангиофибромы, отмечающиеся у 75–90 % пациентов [55]. Ангиофибромы при ТС представляют собой мелкие папулы краснокоричневого цвета (тип Прингла) с преимущественной локализацией в области кожи центральной части лица и лба [58]. Также для ТС характерно присутствие соединительнотканых невусов по типу «шагреневой кожи» преимущественно в пояснично-крестцовой области [59], фибромы ногтевого аппарата (опухоли Кенена) [57] (рис. 3), точечные углубления на эмали зубов и фибромы десен [59].

Со стороны дыхательной системы ведущим проявлением ТС является лимфангиолейомиоматоз паренхимы легких – замещение альвеолярной ткани кистами [60]. Данное проявление основного заболевания встречается у 40 % пациентов ТС и характерно для женского пола [61]. Еще одним более редким проявлением ТС со стороны дыхательной системы является мультифокальная микронодулярная пневмоцитарная гиперплазия [62]. Вследствие поражения легких у пациентов с ТС можно наблюдать кашель, диспноэ, кровохарканье, наличие плеврального выпота и пневмоторакс [63].

К другим важным клиническим проявлениям ТС относятся поражения почек (ангиомиолипомы, множественные кисты, карцинома) [62], поражения сердечно-сосудистой системы (рабдомиома сердца) [63], психоневрологические нарушения (эпилепсия, расстройства аутистического спектра) [64], поражение органов зрения (гамартома и гипопигментация сетчатки) [65].

Синдром Клиппеля–Треноне

СКТ (синдром Клиппеля–Треноне–Вебера, Клиппеля–Треноне–Орлова, остеогипертрофический варикозный невус, сосудисто-костная дисэмбриопа-

тия) — тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся триадой симптомов — капиллярные и венозные мальформации в сочетании с гипертрофией конечностей [66]. В настоящее время считается, что основу заболевания составляет нарушение регуляции mTORC2-пути за счет мутации в каталитической субъединице гена *PI3K*, что приводит к нарушению ангиогенеза уже на этапе эмбрионального развития [67, 68].

Клиническая картина заболевания обусловлена его генетической основой. На коже, в органах дыхания и других системах отмечаются множественные сосудистые мальформации. В частности, на коже у 90–100 % пациентов можно наблюдать наличие «винного пятна», представляющего собой плоское пятно красно-фиолетового цвета, увеличивающееся по мере роста ребенка [66]. Со стороны органов дыхания наиболее характерным поражением является тромбоэмболия легочной артерии вследствие рецидивирующего тромбоза глубоких вен конечностей [69].

Наиболее опасным проявлением заболевания являются сосудистые мальформации органов пищеварения, преимущественно толстого кишечника, с высоким риском кровотечений [70, 71].

Cutis laxa (аутосомно-доминантный тип)

Cutis laxa (эластолиз) — группа наследственных расстройств соединительной ткани, проявляющаяся потерей эластичности и преждевременным старением кожи [72]. Существуют несколько типов заболевания, отличающиеся типом наследования, однако разновидностью с наиболее яркими кожно-легочными проявлениями является аутосомно-доминантный тип. Причиной развития заболевания данного типа является мутация в гене *ELN*, кодирующем белок эластин, что приводит к развитию клинической картины заболевания [72].

Кожные проявления аутосомно-доминантного типа заболевания идентичны другим типам данного расстройства. У пациентов отмечается потеря эластичности и преждевременное старение кожи, но данные симптомы проявляются позднее относительно других форм заболевания. Со стороны органов дыхания у пациентов с аутосомно-доминантным типом *Cutis laxa* отмечаются эмфизема и бронхоэктазы в легких [73].

Синдром Германски–Пудлака

СГП представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся наличием глазокожного альбинизма, геморрагического диатеза и различными поражениями внутренних органов в зависимости от подтипа заболевания [74]. Основу заболевания составляет мутация генов *HPS-1–HPS-10* в зависимости от подтипа заболевания. Данные гены кодируют белки, которые участвуют в биогенезе комплексов органелл, связанных с лизосомами (BLOC), которые необходимы для синтеза меланосом, плотных телец тромбоцитов, пластинчатых телец и литических гранул цитотоксических Т-лимфоцитов [75]. Дефекты

в данных компонентах клеток приводят к гипопигментации и дефициту тромбоцитов, наблюдаемых у всех пациентов с СГП [76].

Также у всех пациентов с СГП отмечается глазокожный альбинизм. Пациенты с гипопигментированной кожей подвержены риску развития солнечного кератоза, фотостарению кожи и развитию злокачественных неоплазий [76].

Патология органов дыхания отмечается преимущественно у пациентов с 1, 2 и 4-м подтипами заболевания [77]. У 100 % пациентов развивается Германски–Пудлак–ассоциированный легочный фиброз с манифестацией в возрасте 30–40 лет [78]. Легочный фиброз является жизнеугрожающим состоянием при СГП, обуславливает появление одышки и нарастающей гипоксемии, приводящей к смерти [79].

Врожденный дискератоз

ВДК (синдром Цинссера–Энгмана–Коула) — наследственное заболевание с различными вариантами наследования, проявляющееся множественными аномалиями со стороны кожи и слизистых, костно-суставной системы и риском развития злокачественных неоплазий [80–82]. Предполагается, что основу заболевания составляет мутация генов, отвечающих за биологические функции теломер, вследствие чего у пациентов с ВДК отмечается их укорочение [83].

Долгое время ВДК рассматривался только в отношении патологии кожи и слизистых, но по мере изучения заболевания выявлено большое количество сопутствующей системной патологии [83]. Кожно-слизистыми проявлениями ВДК являются гипоплазия ногтей, сетчатая гипопигментация кожи шеи и верхней трети туловища и лейкоплакия полости рта. Также у пациентов с ВДК может развиваться рак кожи, наблюдается преждевременное поседение и поредение волос [80]. У 10–50 % пациентов с ВДК может отмечаться легочный фиброз [82].

Другие проявления ВДК включают выраженные изменения показателей крови, риск развития злокачественных неоплазий, тяжелые поражения внутренних органов [83].

Также сочетанные поражения в рамках наследственных заболеваний и синдромов отмечаются при таких заболеваниях, как буллезный эпидермолиз [84–86], эпидермолитический гиперкератоз (эпидермолитический ихтиоз) [87–89], синдром Гудпасчера [90, 91] и идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [92]. Выраженность поражений кожи, ее придатков и органов дыхания зависит от формы заболевания (буллезный эпидермолиз) и характера клинической картины — изначально в большей степени пораженной системы органов (ИЛФ).

Заключение

При рассмотренных в данной статье заболеваниях наблюдается достаточно выраженная и разнообразная клиническая картина со стороны многочисленных систем органов. Несмотря на это, кожно-легочные

поражения в большинстве представленных наследственных заболеваний и синдромов выступают как одни из основных критериев диагностического поиска и установления диагноза в целом. Низкая частота встречаемости и разный возраст манифестации многих из описанных расстройств могут повлиять на сроки установления диагноза и выбор тактики ведения пациента.

Знание закономерностей и сочетанных клинических проявлений поражений кожи и органов дыхания в рамках наследственных синдромов поможет лучше разобраться в основе заболеваний и значительно ускорить дифференциально-диагностический поиск как на дерматологическом, так и пульмонологическом приеме.

Литература

- Pride H. The dermatology of chronic lung disease. *Cutis*. 1991; 48 (5): 398–403.
- Daccord C., Good J.M., Morren M.A. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2020.
- Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
- Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400.
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С. и др. Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272.
- Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt–Hogg–Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir. Med.* 2011; 105 (5): 768–774. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.002.
- Nishida C., Yatera K., Yamasaki K. et al. Possible familial case of Birt–Hogg–Dubé syndrome complicated with lung cancer: a possible link between these two disease entities. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 923–925. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.005.
- Spring P., Fellmann F., Giraud S. et al. Syndrome of Birt–Hogg–Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2013; 35 (2): 241–245. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318259b593.
- Requena L., Sanguenza O. Fibrofolliculoma and trichodiscoma. In: Requena L., Sanguenza O., eds. *Cutaneous adnexal neoplasms*. Cham: Springer; 2017: 503–515. DOI: 10.1007/978-3-319-45704-8_44.
- Sprague J., Landau J.W. Birt–Hogg–Dubé syndrome presenting as a nevus comedonicus-like lesion in an 8-year-old boy. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33 (5): e294–295. DOI: 10.1111/pde.12945.
- Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
- Weintraub R., Pinkus H. Multiple fibrofolliculomas (Birt–Hogg–Dubé) associated with a large connective tissue nevus. *J. Cutan. Pathol.* 1977; 4 (6): 289–299. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1977.tb00920.x.
- DiCicco B., Johnson W., Allred J. et al. Koenen’s tumor and facial angiofibromas in a case of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016; 2 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.jder.2016.03.014.
- Chung J.Y., Ramos-Caro F.A., Beers B. et al. Multiple lipomas, angiolipomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35 (5): 365–367. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03642.x.
- Nadershahi N.A., Wescott W.B., Egbert B. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a review and presentation of the first case with oral lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83 (4): 496–500. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90152-9.
- Gupta N., Sunwoo B.Y., Kotloff R.M. Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 475–486. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.010.
- Nahorski M.S., Lim D.H., Martin L. et al. Investigation of the Birt–Hogg–Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (6): 385–390. DOI: 10.1136/jmg.2009.073304.
- Meier N.M., Foster M.L., Battaile, J.T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 316–324. DOI: 10.21037/cdt.2017.12.07.
- Bernabeu C., Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Letarte M. Potential second-hits in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3571. DOI: 10.3390/jcm9113571.
- McDonald J., Woercherchak-Donahue W., VanSant Webb C. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6: 1. DOI: 10.3389/fgene.2015.00001.
- Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224.
- Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
- Bari O., Cohen P.R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int. J. Womens Health.* 2017; 9: 373–378. DOI: 10.2147/IJWH.S131585.
- Parambil J.G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 513–521. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.013.
- Plauchu H., de Chadarevian J.P., Bideau A., Robert J.M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32 (3): 291–297. DOI: 10.1002/ajmg.1320320302.
- Sharathkumar A.A., Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1269–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
- Viteri-Noël A., González-García A., Patier J.L. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis, and management. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5245. DOI: 10.3390/jcm11175245.
- Barbosa A.B., Hans-Filho G., Vicari C.F.S. et al. Rendu–Osler–Weber syndrome: dermatological approach. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3, Suppl. 1): 226–228. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152563.
- Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W. et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.
- Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017; 175 (1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
- Morgan A.W., Pearson S.B., Davies S. et al. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (10): 1369–1373. DOI: 10.1136/ard.2006.062224.
- Ayres J.G., Pope F.M., Reidy J.F., Clark T.J. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers–Danlos syndrome. *Thorax*. 1985; 40 (4): 300–305. DOI: 10.1136/thx.40.4.300.
- Castori M., Camerota F., Celletti C. et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am. J. Med. Genet A.* 2010; 152A (3): 556–564. DOI: 10.1002/ajmg.a.33231.
- Verbraecken J., Declerck A., Van de Heyning P. et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers–Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin. Genet.* 2001; 60 (5): 360–365. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600507.x.
- Ayres J., Rees J., Cochrane G.M. Haemoptysis and non-organic upper airways obstruction in a patient with previously undiagnosed Ehlers–Danlos syndrome. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (3): 309–310. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90011-5.
- Kawabata Y., Watanabe A., Yamaguchi S. et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers–Danlos syndrome: spontaneous lacer-

- ation, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology*. 2010; 56 (7): 944–950. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03574.x.
37. Reyckler G., Liistro G., Piérard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Med. Genet. A*. 2019; 179 (3): 356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
 38. De Paep A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin. Genet.* 2012; 82 (1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
 39. 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.
 40. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)*. 2019; 8 (1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
 41. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: 17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
 42. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000; 105 (3, Pt 1): 608–614. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
 43. Nunley K.S., Gao F., Albers A.C. et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (8): 883–887. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.169.
 44. Adil A., Koritala T., Munakomi S. et al. Neurofibromatosis type 1. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
 45. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (1): 1–14; quiz 15–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
 46. Crowe F.W. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 1142–1143. DOI: 10.7326/0003-4819-61-6-1142.
 47. García-Martínez F.J., Duat-Rodríguez A., Andrés Esteban E. et al. Cutaneous manifestations not considered diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. A case-control study. *Actas. Dermosifiliogr.* 2022; 113 (10): 923–929. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.014.
 48. Dehal N., Arce Gastelum A., Millner P.G. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2020; 12 (6): e8916. DOI: 10.7759/cureus.8916.
 49. de Melo A.S.A., Alves S.F., de Moraes Antunes P. et al. Lung cancer and parenchymal lung disease in a patient with neurofibromatosis type 1. *J. Bras. Pneumol.* 2019; 45 (3): e20180285. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180285.
 50. Oikonomou A., Vadikolias K., Birbilis T. et al. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e520–523. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.033.
 51. Lewis R.A., Riccardi V.M. Von recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*. 1981; 88 (4): 348–354. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35034-9.
 52. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North Am.* 2007; 38 (4): 553–562, vii. DOI: 10.1016/j.ocl.2007.03.008.
 53. Lorenzo J., Barton B., Arnold S.S., North K.N. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J. Pediatr.* 2015; 166 (4): 1006–12.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.012.
 54. Suarez-Kelly L.P., Yu L., Kline D. et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019; 17: 12. DOI: 10.1186/s13053-019-0110-z.
 55. 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.
 56. Józwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 911–917. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x.
 57. Rodrigues D.A., Gomes C.M., Costa I.M.C. Tuberous sclerosis complex. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (2): 184–196. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 58. Кушлин И.А., Кениксфест Ю.В., Волкова Н.В. и др. Болезнь Прингла–Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 11 (4): 55–62. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15231842>
 59. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 60. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
 61. Islam M.P., Roach E.S. Tuberous sclerosis complex. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 97–109. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8.
 62. Lam H.C., Nijmeh J., Henske E.P. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J. Pathol.* 2017; 241 (2): 219–225. DOI: 10.1002/path.4827.
 63. Ng K.H., Ng S.M., Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015; 100 (3): 114–121. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304948.
 64. Luat A.F., Makki M., Chugani H.T. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20 (2): 142–150. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280895d93.
 65. Hodgson N., Kinori M., Goldbaum M.H., Robbins S.L. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 45 (1): 81–86. DOI: 10.1111/ceo.12806.
 66. Naganathan S., Tadi P. Klippel–Trenaunay–Weber syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
 67. Martínez-López A., Salvador-Rodríguez L., Montero-Vilchez T. et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (6): 747–753. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000812.
 68. Alwalid O., Makamure J., Cheng Q.G. et al. Radiological aspect of Klippel–Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38 (5): 925–931. DOI: 10.1007/s11596-018-1964-4.
 69. Yamaki T., Konoeda H., Fujisawa D. et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2013; 1 (2): 187–193. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.07.010.
 70. Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Trenaunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2017; 5 (4): 587–595. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
 71. 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.
 72. Tassabehji M., Metcalfe K., Hurst J. et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7 (6): 1021–1028. DOI: 10.1093/hmg/7.6.1021.
 73. Gara S., Riley C.A., Litaïem N. Cutis laxa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532944/>
 74. 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; 1959; 14 (2): 162–169.
 75. Dell’Angelica E.C. The building BLOC(k)s of lysosomes and related organelles. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.05.001.
 76. Huizing M., Anikster Y., Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic*. 2000; 1 (11): 823–835. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.011103.x.
 77. Bachli E.B., Brack T., Eppler E. et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am. J. Med. Genet. A*. 2004; 127A (2): 201–207. DOI: 10.1002/ajmg.a.20683.
 78. Velázquez-Díaz P., Nakajima E., Sorkhdini P. et al. Hermansky–Pudlak syndrome and lung disease: pathogenesis and therapeutics. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 644671. DOI: 10.3389/fphar.2021.644671.

79. Seward S.L. Jr, Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics*. 2013; 132 (1): 153–160. DOI: 10.1542/peds.2012-4003.
80. Zinsser F. Atrophica cutis reticularis cum pigmentatione dystrophia unguium et leukoplakia oris. *Ikonogr. Dermat. Kioto*. 1910; 5: 219–223. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599890769536>
81. Walne A.J., Dokal I. Dyskeratosis congenita: a historical perspective. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129 (1-2): 48–59. DOI: 10.1016/j.mad.2007.10.006.
82. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A. et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007; 110 (5): 1439–1447. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
83. Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W. et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood*. 2006; 107 (7): 2680–2685. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
84. Khanna D., Bardhan A. Epidermolysis Bullosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599531/>
85. Babić I., Karaman-Ilić M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (3): 302–305. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002.
86. Чуров А.В. Врожденный буллезный эпидермолиз. *Генокарта. Генетическая энциклопедия*. 2020. Доступно на: https://www.genokarta.ru/disease/Vrozhdennyj_bulleznyj_epidermoliz
87. Рюмина И.И., Марычева Н.М., Динов Б.А. и др. Клиническое наблюдение ребенка с эпидермолитическим ихтиозом и врожденным пороком развития легкого. *Акушерство и гинекология*. 2020; (8): 194–200. DOI: 10.18565/aig.2020.8.194-200.
88. Rice A.S., Crane J.S. Epidermolytic hyperkeratosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323/>
89. Pokidysheva E.N., Seeger H., Pedchenko V. et al. Collagen IV^{α345} dysfunction in glomerular basement membrane diseases. I. Discovery of a COL4A3 variant in familial Goodpasture's and Alport diseases. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100590. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100590.
90. Шейх Ж.В., Николаев Э.В., Газарян Я.Р. и др. Синдром Гудпасчера с умеренным поражением почек и торпидным течением легочного процесса: клинический случай. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022; 67 (4): 96–100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100.
91. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
92. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (7): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMra003200.
- Поступила: 25.02.25**
Принята к печати: 28.09.25

References

1. Pride H. The dermatology of chronic lung disease. *Cutis*. 1991; 48 (5): 398–403.
2. Daccord C., Good J.M., Morren M.A. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2020.
3. Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
4. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S. et al. [Birt–Hogg–Dubé disorder: case reports]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272 (in Russian).
6. Tomassetti S., Carloni A., Chilosi M. et al. Pulmonary features of Birt–Hogg–Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir. Med.* 2011; 105 (5): 768–774. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.002.
7. Nishida C., Yatera K., Yamasaki K. et al. Possible familial case of Birt–Hogg–Dubé syndrome complicated with lung cancer: a possible link between these two disease entities. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 923–925. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.005.
8. Spring P., Fellmann F., Giraud S. et al. Syndrome of Birt–Hogg–Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2013; 35 (2): 241–245. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318259b593.
9. Requena L., Sanguenza O. Fibrofolliculoma and trichodiscoma. In: Requena L., Sanguenza O., eds. Cutaneous adnexal neoplasms. Cham: Springer; 2017: 503–515. DOI: 10.1007/978-3-319-45704-8_44.
10. Sprague J., Landau J.W. Birt–Hogg–Dubé syndrome presenting as a nevus comedonicus-like lesion in an 8-year-old boy. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33 (5): e294–295. DOI: 10.1111/pde.12945.
11. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
12. Weintraub R., Pinkus H. Multiple fibrofolliculomas (Birt–Hogg–Dubé) associated with a large connective tissue nevus. *J. Cutan. Pathol.* 1977; 4 (6): 289–299. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1977.tb00920.x.
13. DiCicco B., Johnson W., Allred J. et al. Koenen's tumor and facial angiofibromas in a case of Birt–Hogg–Dubé syndrome: a cutaneous contribution to growing evidence of a relationship with tuberous sclerosis complex. *JAAD Case Rep.* 2016; 2 (3): 196–198. DOI: 10.1016/j.jdcr.2016.03.014.
14. Chung J.Y., Ramos-Caro F.A., Beers B. et al. Multiple lipomas, angiolipomas, and parathyroid adenomas in a patient with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35 (5): 365–367. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1996.tb03642.x.
15. Nadershahi N.A., Wescott W.B., Egbert B. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a review and presentation of the first case with oral lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997; 83 (4): 496–500. DOI: 10.1016/s1079-2104(97)90152-9.
16. Gupta N., Sunwoo B.Y., Kotloff R.M. Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 475–486. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.010.
17. Nahorski M.S., Lim D.H., Martin L. et al. Investigation of the Birt–Hogg–Dubé tumour suppressor gene (FLCN) in familial and sporadic colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (6): 385–390. DOI: 10.1136/jmg.2009.073304.
18. Meier N.M., Foster M.L., Battaile, J.T. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 316–324. DOI: 10.21037/cdt.2017.12.07.
19. Bernabeu C., Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Letarte M. Potential second-hits in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3571. DOI: 10.3390/jcm9113571.
20. McDonald J., Wooderchak-Donahue W., VanSant Webb C. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6: 1. DOI: 10.3389/fgene.2015.00001.
21. Mizernitskiy Yu.L., Shatokha P.A., Sokolova L.V. [Randu–Osler–Weber disease (or hereditary hemorrhagic teleangiectasia) with respiratory involvement]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 216–224 DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224 (in Russian).
22. Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
23. Bari O., Cohen P.R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int. J. Womens Health.* 2017; 9: 373–378. DOI: 10.2147/IJWH.S131585.
24. Parambil J.G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 513–521. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.013.
25. Plauchu H., de Chadarevian J.P., Bideau A., Robert J.M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32 (3): 291–297. DOI: 10.1002/ajmg.1320320302.
26. Sharathkumar A.A., Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2008; 14 (6): 1269–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
27. Viteri-Noël A., González-García A., Patier J.L. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics, pathophysiology, diagnosis,

- and management. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5245. DOI: 10.3390/jcm11175245.
28. Barbosa A.B., Hans-Filho G., Vicari C.F.S. et al. Rendu–Osler–Weber syndrome: dermatological approach. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (3, Suppl. 1): 226–228. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20152563.
 29. Faughnan M.E., Mager J.J., Hettis S.W. et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.
 30. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2017; 175 (1): 8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
 31. Morgan A.W., Pearson S.B., Davies S. et al. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (10): 1369–1373. DOI: 10.1136/ard.2006.062224.
 32. Ayres J.G., Pope F.M., Reidy J.F., Clark T.J. Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers–Danlos syndrome. *Thorax.* 1985; 40 (4): 300–305. DOI: 10.1136/thx.40.4.300.
 33. Castori M., Camerota F., Celletti C. et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am. J. Med. Genet A.* 2010; 152A (3): 556–564. DOI: 10.1002/ajmg.a.33231.
 34. Verbraecken J., Declerck A., Van de Heyning P. et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers–Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin. Genet.* 2001; 60 (5): 360–365. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600507.x.
 35. Ayres J., Rees J., Cochrane G.M. Haemoptysis and non-organic upper airways obstruction in a patient with previously undiagnosed Ehlers–Danlos syndrome. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (3): 309–310. DOI: 10.1016/0007-0971(81)90011-5.
 36. Kawabata Y., Watanabe A., Yamaguchi S. et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers–Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology.* 2010; 56 (7): 944–950. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03574.x.
 37. Reychler G., Liistro G., Piérard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Med. Genet A.* 2019; 179 (3): 356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
 38. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin. Genet.* 2012; 82 (1): 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x.
 39. 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.
 40. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.).* 2019; 8 (1): 62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
 41. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
 42. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105 (3, Pt 1): 608–614. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
 43. Nunley K.S., Gao F., Albers A.C. et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch. Dermatol.* 2009; 145 (8): 883–887. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.169.
 44. Adil A., Koritala T., Munakomi S. et al. Neurofibromatosis type 1. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
 45. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 61 (1): 1–14; quiz 15–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
 46. Crowe F.W. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 1142–1143. DOI: 10.7326/0003-4819-61-6-1142.
 47. García-Martínez F.J., Duat-Rodríguez A., Andrés Esteban E. et al. Cutaneous manifestations not considered diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1. A case-control study. *Actas. Dermosifiliogr.* 2022; 113 (10): 923–929. DOI: 10.1016/j.ad.2022.05.014.
 48. Dehal N., Arce Gastelum A., Millner P.G. Neurofibromatosis-associated diffuse lung disease: a case report and review of the literature. *Cureus.* 2020; 12 (6): e8916. DOI: 10.7759/cureus.8916.
 49. de Melo A.S.A., Alves S.F., de Moraes Antunes P. et al. Lung cancer and parenchymal lung disease in a patient with neurofibromatosis type 1. *J. Bras. Pneumol.* 2019; 45 (3): e20180285. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180285.
 50. Oikonomou A., Vadikolias K., Birbilis T. et al. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. *Eur. J. Radiol.* 2011; 80 (3): e520–523. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.033.
 51. Lewis R.A., Riccardi V.M. Von recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartoma. *Ophthalmology.* 1981; 88 (4): 348–354. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35034-9.
 52. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North Am.* 2007; 38 (4): 553–562, vii. DOI: 10.1016/j.ocl.2007.03.008.
 53. Lorenzo J., Barton B., Arnold S.S., North K.N. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J. Pediatr.* 2015; 166 (4): 1006–12.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.012.
 54. Suarez-Kelly L.P., Yu L., Kline D. et al. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2019; 17: 12. DOI: 10.1186/s13053-019-0110-z.
 55. 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.
 56. Józwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 911–917. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00495.x.
 57. Rodrigues D.A., Gomes C.M., Costa I.M.C. Tuberous sclerosis complex. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (2): 184–196. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
 58. Kuklin I.A., Kenikfest Yu.V., Volkova N.V. et al. [Pringle–Burnevilla: disease diagnosis at the interface of disciplines]. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii.* 2010; 11 (4): 55–62. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15231842> (in Russian).
 59. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
 60. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668. DOI: 10.1164/ajrccm.164.4.2011025.
 61. Islam M.P., Roach E.S. Tuberous sclerosis complex. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 132: 97–109. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00006-8.
 62. Lam H.C., Nijmeh J., Henske E.P. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J. Pathol.* 2017; 241 (2): 219–225. DOI: 10.1002/path.4827.
 63. Ng K.H., Ng S.M., Parker A. Annual review of children with tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015; 100 (3): 114–121. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304948.
 64. Luat A.F., Makki M., Chugani H.T. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20 (2): 142–150. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3280895d93.
 65. Hodgson N., Kinori M., Goldbaum M.H., Robbins S.L. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 45 (1): 81–86. DOI: 10.1111/ceo.12806.
 66. Naganathan S., Tadi P. Klippel–Trenaunay–Weber syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558989/>
 67. Martínez-López A., Salvador-Rodríguez L., Montero-Vilchez T. et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (6): 747–753. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000812.
 68. Alwalid O., Makamure J., Cheng Q.G. et al. Radiological aspect of Klippel–Trenaunay syndrome: a case series with review of literature. *Curr. Med. Sci.* 2018; 38 (5): 925–931. DOI: 10.1007/s11596-018-1964-4.

69. Yamaki T., Konoeda H., Fujisawa D. et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel–Treunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2013; 1 (2): 187–193. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.07.010.
70. Wang S.K., Drucker N.A., Gupta A.K. et al. Diagnosis and management of the venous malformations of Klippel–Treunay syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2017; 5 (4): 587–595. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.084.
71. 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.
72. Tassabehji M., Metcalfe K., Hurst J. et al. An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7 (6): 1021–1028. DOI: 10.1093/hmg/7.6.1021.
73. Gara S., Riley C.A., Litaïem N. Cutis laxa. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532944/>
74. 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; 1959; 14 (2): 162–169.
75. Dell'Angelica E.C. The building BLOC(k)s of lysosomes and related organelles. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.ceb.2004.05.001.
76. Huizing M., Anikster Y., Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome and related disorders of organelle formation. *Traffic.* 2000; 1 (11): 823–835. DOI: 10.1034/j.1600-0854.2000.011103.x.
77. Bachli E.B., Brack T., Eppler E. et al. Hermansky–Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004; 127A (2): 201–207. DOI: 10.1002/ajmg.a.20683.
78. Velázquez-Díaz P., Nakajima E., Sorkhdini P. et al. Hermansky–Pudlak syndrome and lung disease: pathogenesis and therapeutics. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 644671. DOI: 10.3389/fphar.2021.644671.
79. Seward S.L. Jr, Gahl W.A. Hermansky–Pudlak syndrome: health care throughout life. *Pediatrics.* 2013; 132 (1): 153–160. DOI: 10.1542/peds.2012-4003.
80. Zinsser F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione dystrophia unguium et leukoplakia oris. *Ikonogr. Dermat. Kioto.* 1910; 5: 219–223. Available at: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599890769536>
81. Walne A.J., Dokal I. Dyskeratosis congenita: a historical perspective. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129 (1-2): 48–59. DOI: 10.1016/j.mad.2007.10.006.
82. Alter B.P., Baerlocher G.M., Savage S.A. et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2007; 110 (5): 1439–1447. DOI: 10.1182/blood-2007-02-075598.
83. Vulliamy T.J., Marrone A., Knight S.W. et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. *Blood.* 2006; 107 (7): 2680–2685. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2622.
84. Khanna D., Bardhan A. Epidermolysis Bullosa. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599531/>
85. Babić I., Karaman-Ilić M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (3): 302–305. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002.
86. Churov A.V. [Congenital epidermolysis bullosa]. *Genokarta. Geneticheskaya entsiklopediya.* 2020. Available at: https://www.genokarta.ru/disease/Vrozhdennyj_bulleznyj_epidermoliz (in Russian).
87. Ryumina I.I., Marycheva N.M., Dinov B.A. et al. [Clinical observation of an infant with epidermolytic ichthyosis and congenital lung]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020; (8): 194–200. DOI: 10.18565/aig.2020.8.194-200 (in Russian).
88. Rice A.S., Crane J.S. Epidermolytic hyperkeratosis. In: StatPearls [Интернет]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544323/>
89. Pokidysheva E.N., Seeger H., Pedchenko V. et al. Collagen IV^{α3} dysfunction in glomerular basement membrane diseases. I. Discovery of a COL4A3 variant in familial Goodpasture's and Alport diseases. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100590. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100590.
90. Sheikh Zh.V., Nikolaev E.V., Gazaryan Ya.R. [Anti-Glomerular basement membrane antibody disease with mild kidney failure and without progression of lung pathology: case report]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'.* 2022; 67 (4): 96–100. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-96-100 (in Russian).
91. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
92. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (7): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMr003200.

Received: February 25, 2025

Accepted for publication: September 28, 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”; tel.: (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”; tel.: (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, написание текста
Саранюк Р.В. — редактирование 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, writing the text
Saranyuk R.V. — editing 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.

Высокоскоростной видеомикроскопический анализ в диагностике первичной цилиарной дискинезии

А.Г.Назарова , А.Г.Демченко, С.А.Смирнихина

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

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется нарушениями функции реснитчатого эпителия. Дисфункция ресничек приводит к хроническим инфекциям дыхательных путей, бронхоэктазам, синуситам, а иногда к обратному расположению органов (синдром Картагенера). Для установления диагноза требуются анализ клинических проявлений, измерение уровня назального оксида азота (nNO), оценка функции и структуры ресничек с помощью методов высокоскоростного видеомикроскопического анализа (ВВА) и трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), а также генетическое исследование. Диагностика ПЦД осложняется наличием случаев с нормальной ультраструктурой ресничек, сложностью дифференцировки ПЦД от вторичной цилиарной дискинезии, а также генетической гетерогенностью заболевания. Метод ВВА позволяет оперативно оценивать ключевые параметры функции ресничек (частота биения ресничек и паттерн биения ресничек), что делает этот анализ одним из ключевых при диагностике ПЦД. **Целью** работы являлся обзор метода ВВА и программ, направленных на автоматическую обработку результатов ВВА, при проведении диагностики ПЦД. **Результаты.** Выделено 13 основных программ, благодаря которым обеспечивается точность, сопоставимая с ручным анализом, облегчается обработка данных и снижается влияние человеческого фактора. Однако ручной анализ по-прежнему доминирует из-за недостаточной доступности и сложности автоматизированных решений. Для повышения качества диагностики необходимо дальнейшее развитие универсальных и доступных программных решений, а также стандартизация подходов к анализу данных ВВА. **Заключение.** ВВА – один из ключевых методов диагностики ПЦД по оценке функции ресничек, который в сочетании с генетическим тестированием и ТЭМ помогает выявить заболевание. При автоматизации и стандартизации ВВА, в т. ч. благодаря наличию программ для анализа видеоизображений реснитчатого эпителия, улучшается качество диагностики.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ, частота биения ресничек, паттерн биения ресничек, автоматизация диагностики, программное обеспечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

© Назарова А.Г. и соавт., 2025

Для цитирования: Назарова А.Г., Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Высокоскоростной видеомикроскопический анализ в диагностике первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 866–874. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-866-874

High-speed video microscopy analysis in diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Aleksandra G. Nazarova , Anna G. Demchenko, Svetlana A. Smirnikhina

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

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder characterized by impaired function of the ciliated epithelium. Ciliary dysfunction leads to chronic respiratory tract infections, bronchiectasis, sinusitis, and sometimes organ laterality defects (Kartagener syndrome). Diagnosis requires an analysis of clinical manifestations, measurement of nasal nitric oxide (nNO) levels, assessment of ciliary function and structure using high-speed video microscopy analysis (HSVA) and transmission electron microscopy (TEM), as well as genetic testing. Diagnosing PCD is complicated by cases with normal ciliary ultrastructure, difficulties in differentiating PCD from secondary ciliary dyskinesia, and the genetic heterogeneity of the disease. The HSVA method enables rapid evaluation of key ciliary function parameters, including ciliary beat frequency and ciliary beat pattern, making it one of the cornerstone tools in diagnosing PCD. **The aim** of this study was to review the HSVA method and software tools designed for the automated processing of HSVA results in PCD diagnostics. **Results.** The review identified 13 main software tools. The findings show that these tools provide accuracy comparable to manual analysis, facilitate data processing, and reduce the influence of human error. However, manual analysis remains predominant due to the limited availability and complexity of automated solutions. To improve diagnostic quality, further development of universal and accessible software solutions is needed, along with the standardization of HSVA data analysis approaches. **Conclusion.** HSVA is a pivotal diagnostic method for PCD, which evaluates the function of cilia. HSVA in combination with genetic testing and TEM has been demonstrated to facilitate the identification of the disease. The automation and standardization of HSVA, including the use of video image analysis software for ciliated epithelium, enhance the quality of diagnosis.

Key words: primary ciliary dyskinesia, high-speed video microscopy analysis, cilia beat frequency, cilia beat pattern, diagnostic automation, software.

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

Funding. The work was carried under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

© Nazarova A.G. et al., 2025

For citation: Nazarova A.G., Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. High-speed video microscopy analysis in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 866–874 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-866-874

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание (реже – X-сцепленное), при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики) [1]. ПЦД вызывается мутациями в генах (*DNAH5*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DNAH11*, *HYDIN*, *CCDC164*, *RSPH4A*, *RSPH1* и др.), которые контролируют структуру и функцию ресничек. В настоящий момент идентифицированы > 60 генов, патогенные варианты в которых связаны с ПЦД [2]. Цилиарная дисфункция (аномальная подвижность ресничек) приводит к хроническим инфекциям дыхательных путей, характеризующимся бронхоэктазами и хроническим синуситом, иногда обратным расположением органов (синдром Картагенера) и мужским бесплодием. Основанием для установления диагноза ПЦД является наличие характерной клинической картины, снижение уровня назального оксида азота (nNO) на 10–15 % от нормы, изменение функциональной активности и ультраструктуры ресничек, оцененное методами высокоскоростного видеомикроскопического анализа (ВВА) (*high-speed videomicroscopy analysis*) и трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), а также подтверждение наличия патогенных вариантов в генах [3]. Помимо генетической гетерогенности заболевания, диагностика ПЦД осложняется возможным наличием вторичной цилиарной дискинезии (ВЦД), которая может быть результатом воздействия различных внешних факторов, таких как инфекции, токсические влияния, другие заболевания, которые могут временно или постоянно нарушать работу ресничек, поэтому важно дифференцировать ПЦД от ВЦД [4]. Также при ПЦД в 20–30 % случаев обнаруживается нормальная ультраструктура ресничек [5], в связи с этим метод ТЭМ не является универсальным для диагностики. Поэтому функциональная оценка ресничек с помощью ВВА является одной из самых важных [6]. Для проведения ВВА необходимо как оборудование (микроскоп с высокоскоростной видеокамерой), так и программы для анализа результатов полученных видеоизображений. Зачастую анализ проводится вручную опытными исследователями, что может не только влиять на снижение точности диагностики, но и ограничивает пропускную способность метода, поэтому существует необходимость в автоматизации анализа. В настоящее время разрабатываются программы для проведения ВВА, что должно упростить интерпретацию данных и стандартизировать их анализ.

Целью обзора является анализ ВВА и различных программ оценки ее результатов для диагностики ПЦД.

Объекты для высокоскоростного видеомикроскопического анализа

Объектами для ВВА могут быть как материалы биопсии респираторного эпителия, так и реснитчатые клетки, полученные методом культивирования *in vitro* (*Air-Liquid Interface* – ALI) (см. рисунок). Помимо слизистой оболочки респираторного тракта, реснитчатые клетки мерцательного эпителия также присутствуют в фаллопиевых трубах у женщин, где они способствуют перемещению яйцеклетки, а также в эпендиме, выстилающей желудочки мозга и спинномозговой канал, где они помогают циркуляции спинномозговой жидкости. Однако именно реснитчатые клетки респираторного эпителия обычно проще получить для исследования, поскольку они доступны при неинвазивных или минимально инвазивных процедурах.

Для получения назальной биопсии используется щеточка для цитологического исследования – браш, которая вводится примерно на 4–5 см в носовую полость пациента и производится соскоб назального эпителия [7–9]. Для ВВА на нативном материале, полученном в результате браш-биопсии, образцы назального эпителия помещаются на предметное стекло в физиологическом растворе и проводится видеоанализ. Время, в течение которого необходимо провести видеомикроскопию, ограничено в среднем 9 ч, затем наступает снижение функциональных показателей ресничек [10]. При проведении ВВА на культурах реснитчатых клеток, полученных *in vitro*, предварительно осуществляется цилиогенез клеток, выделенных из образцов, полученных при браш-биопсии [11, 12]. Методы цилиогенеза *in vitro* ранее описаны в обзорной статье А.Г.Демченко, С.А.Смирнихиной [13] (кратко – для предотвращения контаминации микроорганизмами биоптаты помещаются в среду с антибактериальными препаратами). Затем проводится культивирование выделенных эпителиальных клеток в питательной среде в среднем в течение 1 нед. [7]. Далее клетки пассируются на покрытые коллагеном вставки (*transwell*) в среде для ALI-культивирования. Появление ресничек наблюдается через 3–6 нед. от начала культивирования методом ALI.

Проведение и анализ результатов высокоскоростного видеомикроскопического анализа

Самые распространенные оцениваемые параметры реснитчатого эпителия – это частота биения ресничек (ЧБР) и паттерн биения ресничек (ПБР). ЧБР рассчитывается на основе циклов биения, которые

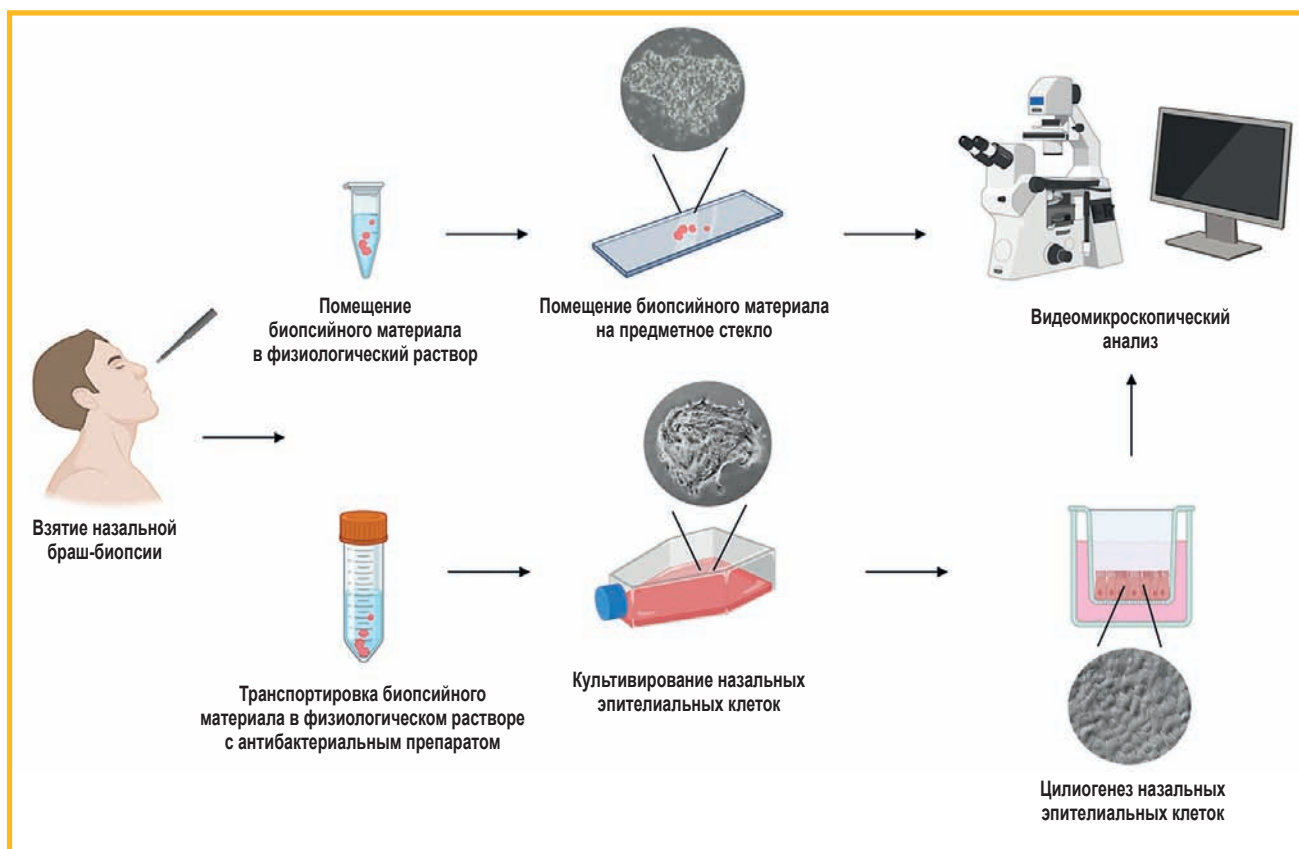


Рисунок. Схема получения реснитчатых клеток для видеомикроскопического анализа
 Figure. Scheme for obtaining ciliated cells for video microscopy analysis

представляют собой полный цикл биения реснички — ее отклонение от нормального состояния до возвращения в то же положение [7]. При анализе ПБР оцениваются следующие параметры:

- определение несоординированного или асинхронного биения ресничек;
- снижение амплитуды биения;
- вибрация;
- гиперчастота;
- подергивание или статичность [14].

Помимо ЧБР и ПБР, можно анализировать следующие параметры:

- продолжительность рабочего хода ресничек;
- пауза после активных и восстановительных движений;
- длина ресничек и угол изгиба;
- охватываемая площадь и расстояние, пройденное ресничкой за 1 с;
- мукоцилиарный клиренс [3].

Показано, что при разных генотипах ПЦД наблюдаются различия в функции ресничек [15]. Так, например, патогенные варианты в генах *CCDC39* и *CCDC40* приводят к неустойчивому движению ресничек и аномальной сборке белков GAS8, *CCDC39* и DNALI1, которые отвечают за стабилизацию аксонемы, сборку динеинов и активацию динеиновых моторных комплексов соответственно [16–18].

Стоит отметить, что важным параметром при проведении ВВА является температура, при которой происходит хранение и анализ образцов биопсии. Так,

W.Nikolaizik et al. изучалась ЧБР образцов биопсии, полученных от 100 доноров. Показано, что при проведении ВВА при 25 °С ЧБР составляет 7,0 Гц, а при 37 °С — 8,0 Гц [19]. По данным другой работы отмечено, что при проведении ВВА при 37 °С достигается 100%-ная диагностическая точность метода (у всех обследуемых пациентов с ПЦД ($n = 7$) выявляется аномальная ЧБР, а у доноров с исключенным диагнозом ПЦД ($n = 7$) показатели остаются в норме), а при проведении анализа при 25 °С возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты (1 из 7 пациентов с ПЦД может не получить диагноз, а трое здоровых доноров могут быть неверно классифицированы как больные) [20]. Таким образом, оптимальной температурой для краткосрочного хранения биоматериала и проведения ВВА является 37 °С [21].

Для оценки параметров ЧБР и ПБР существует множество программ. Самые распространенные представлены в табл. 1. Программы доступны как в открытом доступе (бесплатные / с открытым кодом), так и платно. Программы работают с файлами AVI, а также с форматами изображений *tiff*, *png*, *bmp* или *jpg*, которые извлекаются из видеофайла. В большей части описанных программ для расчета ЧБР применяется алгоритм быстрого преобразования Фурье, при помощи которого возможно рассчитать частоты и ассоциированные амплитуды для индивидуальных пикселей изображения во времени [22].

Чаще всего программы позволяют пользователям настраивать параметры для анализа видеоизображе-

Таблица 1
Основные программы для оценки частоты и паттерна биения ресничек

Table 1
Basic programs for assessing the frequency and ciliary beat pattern

Название программы	Разработчик	Доступность программы	Страна разработки	Ссылка
<i>ciliR</i>	<i>Ciliar</i>	Платная	Канада	[23]
<i>MotionPro</i>	CyberAccess123, Inc.	Бесплатная	США	[7]
<i>ciliaFA</i>	Action medical research for children, for life	Бесплатная с открытым исходным кодом	Великобритания	[24]
<i>Ciliaryzer</i>	Schneider M	Бесплатная с открытым исходным кодом	Швейцария	[25]
<i>CiliarMove</i>	Ines Vale, Carla M. Quintao	Бесплатная	Португалия	[26]
<i>SAVA software</i>	Ammons Engineering	Платная	США	[27]
<i>ACDC</i>	TZ, WL, WW и FY совместно с MCL и DT	Доступно по запросу для академического использования	Китай	[28]
<i>DeepCilia</i>	Saint-Antoine Research Centre	Бесплатная, но для коммерческих целей может потребоваться лицензия или платная версия программы	Франция	[29]
<i>CILIA-X</i>	Epithelix Sàrl	Платная	Швейцария	[30]
<i>CiliaQ</i>	Jan Niklas Hansen, Sebastian Rassmann	Бесплатная с открытым исходным кодом	Германия	[31]
<i>PCD HSVMA</i>	ФГБНУ «МГНЦ»	Платная	Россия	[32]
<i>multiscale-DDM</i>	Cavendish Laboratory	Бесплатная с открытым исходным кодом	Англия	[33]
Графическая библиотека <i>OpenCV</i> (от Intel) и <i>Matlab</i> (R2007a)	Department of Pediatrics, University of Pisa	Библиотека с открытым исходным кодом	Италия	[34]

Примечание: ФГБНУ «МГНЦ» – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ний, например, определять и снижать уровень шума, что особенно важно при анализе образцов с низкими значениями ЧБР. Помимо доступности, программы отличаются скоростью обработки, например, процесс обработки одинакового видеоизображения при использовании программы *ciliR* занимает 28,4 с, *ciliaFA* – 340 с, *multi-DDM* – 40 мин [23]. Также неоднократно показано, что значения ЧБР, полученные в таких программах как *ciliaFA*, *ciliR* и *CiliarMove*, не отличаются от результатов ручного анализа [35]. Важно отметить, что программы обладают разными пороговыми значениями, позволяющими различать образцы пациентов с ПЦД и здоровых доноров, что усложняет проведение сравнения между программами.

Для получения видеоизображений, подходящих для оценки ЧБР и ПБР в программах для анализа, необходимо применение оборудования для визуализации и видеосъемки. В табл. 2 представлен обзор основных исследовательских работ, по данным которых оценивалась функциональная активность цилиарных клеток с описанием оборудования для высокоскоростной видеомикроскопии и краткими результатами. Основным скоростным параметром для проведения видеосъемки является «количество кадров в секунду» (*frame per second* – fps). Диапазон составляет 25–500 fps, поэтому основным требованием к видеокамерам является возможность видеосъемки в диапазоне 25–500 fps. Чаще всего используются камеры ТК-C1380, Kodak, Motion Pro X4 и т. п. Видеосъемка проводится при увеличении $\times 20$, $\times 40$, $\times 60$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Для видеосъемки применяются световые инвертированные микроскопы производителей

Olympus, *Diaplan Leitz*, *Nikon Eclipse* и т. п. Необходимо отметить, что оценка мукоцилиарного клиренса может проводиться с использованием флуоресцентной микроскопии, которая позволяет визуализировать движение флуоресцентных меток на ресничках и тем самым оценить скорость и эффективность мукоцилиарного клиренса [36].

Применение ВВА для оценки функциональной активности ресничек уже зарекомендовало себя как один из методов для диагностики ПЦД. Результаты ПБР и ЧБР хорошо коррелируют с генетическими данными, что позволило классифицировать результаты ВВА для различных генетических вариантов заболевания [15]. Показано, что ПБР является более чувствительным и специфичным параметром, который обладает большей прогностической ценностью при диагностике ПЦД в сравнении с ЧБР, поскольку реснички могут биться дискинетически, сохраняя при этом свою нормальную частоту биений (реснички, у которых отсутствуют ультраструктурные дефекты) [14, 40, 41]. C.L.Jackson et al. на выборке пациентов с подозрением на ПЦД ($n = 625$) установлено, что чувствительность и специфичность параметра ПБР составляет 100 и 93 % соответственно [42]. По данным ВВА с оценкой ПБР B.Rubbo et al. (2019) продемонстрированы высокие чувствительность (100 %) и специфичность (96 %) на образцах биопсии, полученных от пациентов с подозрением на ПЦД ($n = 120$) [43]. Метод ВВА часто используется в европейских и австралийских центрах ПЦД [43]. Также метод ВВА распространяется на регионы, где отсутствуют специализированные центры. Таким образом с применением

Таблица 2
Обзор основных исследовательских работ по оценке частоты и паттерна биения ресничек на реснитчатых клетках
Table 2
A review of the main research papers on the assessment of the ciliary beat pattern and frequency in ciliated cells

Оборудование для ВВА	Программа для анализа	Объект для ВВА	Результаты анализа	Ссылка
–	Показатели оценивались вручную	Нативный образец реснитчатого эпителия; реснитчатые клетки, полученные <i>in vitro</i>	У всех образцов с ПЦД ($n = 53$) наблюдалась аномальная (7,28 Гц) ЧБР в нативном образце и в образце реснитчатых клеток, полученных <i>in vitro</i> (4,13 Гц) Образцы от доноров без ПЦД ($n = 111$) имели ряд функциональных нарушений ресничек в нативном образце, при этом ЧБР в большинстве образцов находилась в пределах нормы (14,21 Гц). В ALI-культурах наблюдалась нормальная (13,51 Гц) функция ресничек	[7]
Камера Sigma, №635051	Плагин для ImageJ (Dr Peter Lackie)	То же	Результаты ВВА на образцах реснитчатых клеток, полученных <i>in vitro</i> : • пациенты с ПЦД ($n = 7$): 5 – подтверждено; 1 – цилиогенез <i>in vitro</i> не прошел; 1 – цилиогенез не проводился • пациенты с высокой вероятностью ПЦД ($n = 55$): 7 – подтверждено; 30 – опровергнуто; 16 – вероятна ПЦД; 2 – цилиогенез <i>in vitro</i> не проводился • пациенты с вероятностью ПЦД ($n = 8$): 1 – подтверждено; 2 – опровергнуто; 3 – вероятно; 2 – цилиогенез <i>in vitro</i> не прошел • ЧБР нативных образцов ($n = 57$) составила 14,7 Гц, а ЧБР образцов, полученных <i>in vitro</i> , – 13,9 Гц	[37]
Микроскоп Nikon Eclipse Ti2, камера AOS PROMON U750	ЧБР оценивалась вручную, ПБР – с применением Tracker Video Analysis (v.6.1.5) и Modeling tool	Нативный образец реснитчатого эпителия	ЧБР у пациентов с ПЦД ($n = 12$) – 9,3 Гц, у здоровых доноров ($n = 12$) – 13,1 Гц По результатам ПБР продемонстрировано вращательное движение во всех образцах с ПЦД по сравнению с двунаправленным движением на здоровых образцах	[8]
Микроскоп Olympus BX51 с подключением iPhone, оснащенный адаптером [INTER LENS]	Показатели оценивались вручную	Реснитчатые клетки, полученные <i>in vitro</i>	ЧБР у пациентов с ПЦД с патогенными вариантами в гене <i>DNAH11</i> ($n = 2$) – 12,7 и 18,9 Гц, у здоровых доноров ($n = 2$) – 7,1 и 8,1 Гц	[38]
Микроскоп Diaplan Leitz, оснащенный дифференциальным интерференционным контрастом Nomarski; видеокамера ТК-С1380; JVC	То же	Нативный образец реснитчатого эпителия	До терапии на фоне ВЦД у пациентов с незначительными (группа А; $n = 10$) и значительными (группа Б; $n = 11$) ультраструктурными дефектами наблюдалось низкочастотное (< 7 Гц) движение ресничек. После устранения признаков ВЦД нарушения цилиарного движения наблюдались только у 7 пациентов: группы А – 2 (5,1 %), группы Б – 5 (45,4 %). У остальных пациентов ($n = 14$) ПБР и ЧБР в норме	[4]
Масляный иммерсионный объектив; видеокамера Kodak Motion Corder analyzer 1000	– « –	То же	ЧБР для образцов с ТЭМ-подтвержденной ПЦД – 4,7 Гц, для образцов с нормальным ТЭМ – 12,3 Гц. Однако дефекты центральных микротрубочек ($n = 9$) приводят к повышению ЧБР (> 10 Гц)	[14]
Микроскоп Olympus IX73; камера GS3-U3-32S4M-C	Ciliaryzer	Реснитчатые клетки, полученные <i>in vitro</i>	ЧБР образцов пациентов с гомозиготной мутацией в гене <i>DNAH11</i> ($n = 2$) были полностью неподвижными (0 Гц). ЧБР образцов от пациентов с гомо- и гетерозиготой мутацией в гене <i>DNAH11</i> ($n = 2$) были гиперчастотными (18,6 и 20,8 Гц). ЧБР образцов от здоровых доноров ($n = 7$) составляла 4–10,6 Гц	[25]
Микроскоп Zeiss AxioVert. A1; видеокамера Basler scA640-120 fm	Показатели оценивались вручную	Нативный образец реснитчатого эпителия	ЧБР в образцах, полученных от здоровых доноров ($n = 10$) с патогенными вариантами в 15 различных генах, составляла 4,25–11,63 (6,36) Гц	[15]
Микроскоп Leitz Diaplan; видеокамера Kodak Ektapro	То же	То же	ЧБР у здоровых доноров ($n = 42$) статистически значимо отличалась между образцами с нормальным реснитчатым краем (13,4 Гц): • краем с незначительными выступами (11,4 Гц) • краем с крупными выступами (8,7 Гц) • единичная реснитчатая клетка в материале биопсии (9,2 Гц) • единичная реснитчатая клетка, не имеющая контакта с другими клетками (6,5 Гц)	[39]
Микроскоп Nikon Eclipse Ti-U; камера FASTCAM MC2	CiliarMove и ручной подсчет	– « –	Интервал значений церебрального кровотока, полученных от здоровых доноров контрольной группы ($n = 17$), составил 6,18–9,17 Гц В группах, направленных на диагностику ПЦД: • без ПЦД ($n = 16$) – 6,84–10,93 Гц • с ПЦД ($n = 18$) – 0–14,30 Гц Корреляция с ручным обсчетом – $R^2 = 0,9895$	[26]

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ЧБР – частота биения ресничек; ПБР – паттерн биения ресничек; ВЦД – вторичная цилиарная дискинезия.

портативного оборудования повышается доступность диагностики ПЦД [44].

Однако несмотря на существование большого количества программ для автоматического анализа, они мало применяются на практике и зачастую исследователями используется ручной анализ или создается свой протокол автоматического анализа (см. табл. 2).

ВВА является важным инструментом в диагностике ПЦД, особенно в случаях, когда другие методы, такие как ТЭМ, не позволяют выявить структурные аномалии ресничек (реснички без структурных дефектов, которые встречаются у 20–30 % пациентов с ПЦД). Это помогает врачам своевременно установить диагноз и начать лечение. Также метод удобен в отслеживании динамики функций ресничек во время лечения, что важно для персонализированной медицины. ВВА также помогает различать врожденную ПЦД и ВЦД, позволяя выбрать правильную тактику лечения. При автоматизации анализа метод проще использовать в региональных клиниках.

Заключение

При диагностике ПЦД требуется анализ функции и ультраструктуры ресничек. Хотя симптомы со стороны дыхательных путей обычно проявляются уже в раннем детстве, диагностика зачастую остается несвоевременной. В диагностике ПЦД используются различные методы, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения. Так, при измерении уровня nNO (простая и неинвазивная процедура, при которой не требуется подготовки пациента) невозможно оценить функцию ресничек, а значения nNO могут быть повышены при других заболеваниях дыхательных путей. По результатам ТЭМ выявляются изменения в структуре ресничек, однако в 20–30 % случаев ПЦД ультраструктура ресничек остается нормальной, что делает ТЭМ недостаточно чувствительным методом для всех пациентов.

Таким образом, ВВА – единственный тест, при помощи которого за короткое время возможно оценить функцию ресничек и помочь врачу с установлением диагноза. ВВА может проводиться как на нативном материале, так и на культуре пациент-специфичных реснитчатых клеток, полученных в лабораторных условиях. Среди ограничений ВВА следует отметить наличие специализированного оборудования и условий для интерпретации данных. Современные технологии ВВА представляют собой многообразие программных решений. В обзоре выделено 13 программ, которые применяются для анализа результатов ВВА реснитчатых клеток при ПЦД. Программы отличаются своей доступностью, скоростью обработки видеоизображений и настраиваемыми параметрами. Внедрение программ в рутинную практику проведения ВВА позволит автоматизировать метод, снизить влияние человеческого фактора и стандартизовать анализ. Дальнейшее развитие этих программ, направленное на повышение их универсальности и доступности, остается важной задачей.

Применение метода ВВА в комплексе с другими методами диагностики ПЦД позволяет получить более полное представление о проявлении заболевания и обеспечить своевременную диагностику и лечение ПЦД.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
2. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
3. Papon J.F., Bassinet L., Cariou-Patron G. et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7 (1): 78. DOI: 10.1186/1750-1172-7-78.
4. Pifferi M., Cangiotti A.M., Ragazzo V. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis in children with inconclusive ultrastructural evaluation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 12 (5): 274–282. DOI: 10.1046/j.0905-6157.2001.00000.x.
5. Shapiro A.J., Leigh M.W. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct. Pathol.* 2017; 41 (6): 373–85. DOI: 10.1080/01913123.2017.1362088.
6. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
7. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
8. De Jesús-Rojas W., Demetriou Z.J., Muñoz-Hernández J. et al. Advancing primary ciliary dyskinesia diagnosis through high-speed video microscopy analysis. *Cells.* 2024; 13 (7): 567. DOI: 10.3390/cells13070567.
9. Hussain R., Hugosson S., Roomans G.M. Isolation and culture of primary human nasal epithelial cells from anesthetized nasal epithelia. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*. 2014; 134 (3): 296–299. DOI: 10.3109/00016489.2013.859396.
10. Sommer J.U., Gross S., Hörmann K., Stuck B.A. Time-dependent changes in nasal ciliary beat frequency. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (9): 1383–1387. DOI: 10.1007/s00405-010-1211-5.
11. Kempeneers C., Seaton C., Garcia Espinosa B., Chilvers M.A. Ciliary functional analysis: beating a path towards standardization. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (10): 1627–1638. DOI: 10.1002/ppul.24439.
12. Fawcett L.K., Turgutoglu N., Allan K.M. et al. Comparing cytology brushes for optimal human nasal epithelial cell collection: implications for airway disease diagnosis and research. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 864. DOI: 10.3390/jpm13050864.
13. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
14. Stannard W.A., Chilvers M.A., Rutman A.R. et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 307–314. DOI: 10.1164/rccm.200903-0459OC.
15. Raidt J., Wallmeier J., Hjej R. et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1579–1588. DOI: 10.1183/09031936.00052014.
16. Wilken A., Höben I.M., Wolter A. et al. Primary ciliary dyskinesia associated disease-causing variants in CCDC39 and CCDC40 cause axonemal absence of inner dynein arm heavy chains DNAH1, DNAH6, and DNAH7. *Cells.* 2024; 13 (14): 1200. DOI: 10.3390/cells13141200.
17. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e72299. DOI: 10.1371/journal.pone.0072299.

18. Jeanson L., Thomas L., Copin B. et al. Mutations in GAS8, a gene encoding a nexin-dynein regulatory complex subunit, cause primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization. *Hum. Mutat.* 2016; 37 (8): 776–785. DOI: 10.1002/humu.23005.
19. Nikolaizik W., Hahn J., Bauck M., Weber S. Comparison of ciliary beat frequencies at different temperatures in young adults. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00477–2020. DOI: 10.1183/23120541.00477-2020.
20. Bricmont N., Bonhiver R., Benchimol L. et al. Lack of sensitivity and specificity for PCD diagnosis when ciliary videomicroscopy is performed at room temperature. *Rev. Mal. Respir.* 2023; 40 (2): 137–138. DOI: 10.1016/j.rmr.2022.11.055.
21. Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx.* 2024; 51 (3): 553–568. DOI: 10.1016/j.anl.2024.02.001.
22. Gallagher T.A., Nemeth A.J., Hacein-Bey L. An introduction to the Fourier transform: relationship to MRI. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (5): 1396–1405. DOI: 10.2214/AJR.07.2874.
23. Grant O., Larken I., Reitemeier S.C. et al. ciliR: an R package for determining ciliary beat frequency using fast Fourier transformation. *bioRxiv.* 2023; 12.20.572306. DOI: 10.1101/2023.12.20.572306.
24. Smith C.M., Djakow J., Free R.C. et al. ciliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. *Cilia.* 2012; 1 (1): 14. DOI: 10.1186/2046-2530-1-14.
25. Schneider M., Tschanz S.A., Escher A. et al. The ciliaryzer – a freely available open-source software for the analysis of mucociliary activity in respiratory cells. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2023; 241: 107744. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107744.
26. Sampaio P., da Silva M.F., Vale I. et al. CiliarMove: new software for evaluating ciliary beat frequency helps find novel mutations by a Portuguese multidisciplinary team on primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00792–2020. DOI: 10.1183/23120541.00792-2020.
27. Grubb B.R., Livraghi-Butrico A., Rogers T.D. et al. Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L860–877. DOI: 10.1152/ajplung.00015.2016.
28. Lauring M.C., Zhu T., Luo W. et al. New software for automated cilia detection in cells (ACDC). *Cilia.* 2019; 8: 1. DOI: 10.1186/s13630-019-0061-z.
29. Dimauro G., Barbaro N., Camporeale M.G. et al. DeepCilia: automated, deep-learning based engine for precise ciliary beat frequency estimation. *Biomed. Signal Process. Control.* 2024; 90: 105808. DOI: 10.1016/j.bspc.2023.105808.
30. Epithelix. Cilia-X: software for batch CBF analysis. Available at: <https://www.epithelix.com/services/cilia-x-cbf-analysis>
31. Hansen J.N., Rassmann S., Stüven B. et al. CiliaQ: a simple, open-source software for automated quantification of ciliary morphology and fluorescence in 2D, 3D, and 4D images. *Eur. Phys. J. E Soft Matter.* 2021; 44 (2): 18. DOI: 10.1140/epje/s10189-021-00031-y.
32. Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г. и др. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
33. Feriani L., Juenet M., Fowler C.J. et al. Assessing the collective dynamics of motile cilia in cultures of human airway cells by multiscale DDM. *Biophys. J.* 2017; 113 (1): 109–119. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.05.028.
34. Mantovani G., Pifferi M., Vozi G. Automated software for analysis of ciliary beat frequency and metachronal wave orientation in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (6): 897–902. DOI: 10.1007/s00405-009-1161-y.
35. Demetriou Z.J., Muñoz-Hernández J., Rosario-Ortiz G. et al. Evaluation of open-source ciliary analysis software in primary ciliary dyskinesia: a comparative assessment. *Diagn. Basel Switz.* 2024; 14 (16): 1814. DOI: 10.3390/diagnostics14161814.
36. Song E., Iwasaki A. Method for measuring mucociliary clearance and cilia-generated flow in mice by ex vivo imaging. *Bio Protoc.* 2020; 10 (6): e3554. DOI: 10.21769/BioProtoc.3554.
37. Coles J.L., Thompson J., Horton K.L. et al. A revised protocol for culture of airway epithelial cells as a diagnostic tool for primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
38. Kurokawa A., Kondo M., Honda N. et al. Analysis of the diagnosis of Japanese patients with primary ciliary dyskinesia using a conditional reprogramming culture. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 407–417. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.02.003.
39. Thomas B., Rutman A., O’Callaghan C. Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 401–404. DOI: 10.1183/09031936.00153308.
40. Quinn S.P., Zahid M.J., Durkin J.R. et al. Automated identification of abnormal respiratory ciliary motion in nasal biopsies. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (299): 299ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa1233.
41. Reula A., Pitarch-Fabregat J., Milara J. et al. High-speed video microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis: a study of ciliary motility variations with time and temperature. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11 (7): 1301. DOI: 10.3390/diagnostics11071301.
42. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 837–848. DOI: 10.1183/13993003.00749-2015.
43. Rubbo B., Shoemark A., Jackson C.L. et al. Accuracy of high-speed video analysis to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2019; 155 (5): 1008–1017. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.036.
44. Amirav I., Mussaffi H., Roth Y. et al. A reach-out system for video microscopy analysis of ciliary motions aiding PCD diagnosis. *BMC Res. Notes.* 2015; 8: 71. DOI: 10.1186/s13104-015-0999-x.

Поступила: 25.11.24
Принята к печати: 17.04.25

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (2): 202–216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
3. Papon J.F., Bassinet L., Cariou-Patron G. et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7 (1): 78. DOI: 10.1186/1750-1172-7-78.
4. Pifferi M., Cangiotti A.M., Ragazzo V. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis in children with inconclusive ultrastructural evaluation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 12 (5): 274–282. DOI: 10.1046/j.0905-6157.2001.00000.x.
5. Shapiro A.J., Leigh M.W. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct. Pathol.* 2017; 41 (6): 373–85. DOI: 10.1080/01913123.2017.1362088.
6. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
7. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
8. De Jesús-Rojas W., Demetriou Z.J., Muñoz-Hernández J. et al. Advancing primary ciliary dyskinesia diagnosis through high-speed video microscopy analysis. *Cells.* 2024; 13 (7): 567. DOI: 10.3390/cells13070567.
9. Hussain R., Hugosson S., Roomans G.M. Isolation and culture of primary human nasal epithelial cells from anesthetized nasal epithelia. *Acta Otolaryngol. (Stockh.).* 2014; 134 (3): 296–299. DOI: 10.3109/00016489.2013.859396.
10. Sommer J.U., Gross S., Hörmann K., Stuck B.A. Time-dependent changes in nasal ciliary beat frequency. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (9): 1383–1387. DOI: 10.1007/s00405-010-1211-5.
11. Kempeneers C., Seaton C., Garcia Espinosa B., Chilvers M.A. Ciliary functional analysis: beating a path towards standardization. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54 (10): 1627–1638. DOI: 10.1002/ppul.24439.
12. Fawcett L.K., Turgutoglu N., Allan K.M. et al. Comparing cytology brushes for optimal human nasal epithelial cell collection: implications for airway disease diagnosis and research. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (5): 864. DOI: 10.3390/jpm13050864.

13. Demchenko A.G., Smirikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
14. Stannard W.A., Chilvers M.A., Rutman A.R. et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 307–314. DOI: 10.1164/ajrccm.200903-04590C.
15. Raidt J., Wallmeier J., Hjej R. et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1579–1588. DOI: 10.1183/09031936.00052014.
16. Wilken A., Höben I.M., Wolter A. et al. Primary ciliary dyskinesia associated disease-causing variants in CCDC39 and CCDC40 cause axonemal absence of inner dynein arm heavy chains DNAH1, DNAH6, and DNAH7. *Cells*. 2024; 13 (14): 1200. DOI: 10.3390/cells13141200.
17. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e72299. DOI: 10.1371/journal.pone.0072299.
18. Jeanson L., Thomas L., Copin B. et al. Mutations in GAS8, a gene encoding a nexin-dynein regulatory complex subunit, cause primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization. *Hum. Mutat.* 2016; 37 (8): 776–785. DOI: 10.1002/humu.23005.
19. Nikolaizik W., Hahn J., Bauck M., Weber S. Comparison of ciliary beat frequencies at different temperatures in young adults. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00477–2020. DOI: 10.1183/23120541.00477-2020.
20. Bricmont N., Bonhiver R., Benchimol L. et al. Lack of sensitivity and specificity for PCD diagnosis when ciliary videomicroscopy is performed at room temperature. *Rev. Mal. Respir.* 2023; 40 (2): 137–138. DOI: 10.1016/j.rmr.2022.11.055.
21. Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx*. 2024; 51 (3): 553–568. DOI: 10.1016/j.anl.2024.02.001.
22. Gallagher T.A., Nemeth A.J., Hacin-Bey L. An introduction to the Fourier transform: relationship to MRI. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (5): 1396–1405. DOI: 10.2214/AJR.07.2874.
23. Grant O., Larken I., Reitemeier S.C. et al. ciliR: an R package for determining ciliary beat frequency using fast Fourier transformation. *bioRxiv*. 2023; 12.20.572306. DOI: 10.1101/2023.12.20.572306.
24. Smith C.M., Djakow J., Free R.C. et al. ciliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. *Cilia*. 2012; 1 (1): 14. DOI: 10.1186/2046-2530-1-14.
25. Schneider M., Tschanz S.A., Escher A. et al. The ciliaryzer – a freely available open-source software for the analysis of mucociliary activity in respiratory cells. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2023; 241: 107744. DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107744.
26. Sampaio P., da Silva M.F., Vale I. et al. CiliarMove: new software for evaluating ciliary beat frequency helps find novel mutations by a Portuguese multidisciplinary team on primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00792–2020. DOI: 10.1183/23120541.00792-2020.
27. Grubb B.R., Livraghi-Butrico A., Rogers T.D. et al. Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L860–877. DOI: 10.1152/ajplung.00015.2016.
28. Lauring M.C., Zhu T., Luo W. et al. New software for automated cilia detection in cells (ACDC). *Cilia*. 2019; 8: 1. DOI: 10.1186/s13630-019-0061-z.
29. Dimauro G., Barbaro N., Camporeale M.G. et al. DeepCilia: automated, deep-learning based engine for precise ciliary beat frequency estimation. *Biomed. Signal Process. Control.* 2024; 90: 105808. DOI: 10.1016/j.bspc.2023.105808.
30. Epithelix. Cilia-X: software for batch CBF analysis. Available at: <https://www.epithelix.com/services/cilia-x-cbf-analysis>
31. Hansen J.N., Rassmann S., Stüven B. et al. CiliaQ: a simple, open-source software for automated quantification of ciliary morphology and fluorescence in 2D, 3D, and 4D images. *Eur. Phys. J. E Soft Matter.* 2021; 44 (2): 18. DOI: 10.1140/epje/s10189-021-00031-y.
32. Kyian T.A., Smirikhina S.A., Demchenko A.G. et al. [A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
33. Feriani L., Juenet M., Fowler C.J. et al. Assessing the collective dynamics of motile cilia in cultures of human airway cells by multiscale DDM. *Biophys. J.* 2017; 113 (1): 109–119. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.05.028.
34. Mantovani G., Pifferi M., Vozzi G. Automated software for analysis of ciliary beat frequency and metachronal wave orientation in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (6): 897–902. DOI: 10.1007/s00405-009-1161-y.
35. Demetriou Z.J., Muñoz-Hernández J., Rosario-Ortiz G. et al. Evaluation of open-source ciliary analysis software in primary ciliary dyskinesia: a comparative assessment. *Diagn. Basel Switz.* 2024; 14 (16): 1814. DOI: 10.3390/diagnostics14161814.
36. Song E., Iwasaki A. Method for measuring mucociliary clearance and cilia-generated flow in mice by ex vivo imaging. *Bio Protoc.* 2020; 10 (6): e3554. DOI: 10.21769/BioProtoc.3554.
37. Coles J.L., Thompson J., Horton K.L. et al. A revised protocol for culture of airway epithelial cells as a diagnostic tool for primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
38. Kurokawa A., Kondo M., Honda N. et al. Analysis of the diagnosis of Japanese patients with primary ciliary dyskinesia using a conditional reprogramming culture. *Respir. Investig.* 2022; 60 (3): 407–417. DOI: 10.1016/j.resinv.2022.02.003.
39. Thomas B., Rutman A., O'Callaghan C. Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 401–404. DOI: 10.1183/09031936.00153308.
40. Quinn S.P., Zahid M.J., Durkin J.R. et al. Automated identification of abnormal respiratory ciliary motion in nasal biopsies. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (299): 299ra124. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa1233.
41. Reula A., Pitarch-Fabregat J., Milara J. et al. High-speed video microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis: a study of ciliary motility variations with time and temperature. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1301. DOI: 10.3390/diagnostics11071301.
42. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 837–848. DOI: 10.1183/13993003.00749-2015.
43. Rubbo B., Shoemark A., Jackson C.L. et al. Accuracy of high-speed video analysis to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2019; 155 (5): 1008–1017. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.036.
44. Amirav I., Mussaffi H., Roth Y. et al. A reach-out system for video microscopy analysis of ciliary motions aiding PCD diagnosis. *BMC Res. Notes.* 2015; 8: 71. DOI: 10.1186/s13104-015-0999-x.

Received: November 25, 2024

Accepted for publication: April 17, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Назарова Александра Глебовна – лаборант-исследователь лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (925) 654-00-35; e-mail: ag.nazarova@mail.ru

Aleksandra G. Nazarova, Laboratory Researcher, Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (925) 654-00-35; e-mail: ag.nazarova@mail.ru

Демченко Анна Григорьевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (SPIN-код: 3779-9060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Anna G. Demchenko, Candidate of Biology, Senior Researcher, Genome Editing Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the

Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (SPIN-code: 3779-9060; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Смирнихина Светлана Анатольевна — к. м. н., доцент, заведующая лабораторией редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (SPIN-код: 6884-6170; Researcher ID: 2316190;

Scopus ID: 30067895000; РИНЦ ID: 173726; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Svetlana A. Smirnikhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (SPIN-code: 6884-6170; Researcher ID: 2316190; Scopus ID: 30067895000; РИНЦ ID: 173726; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Участие авторов

Назарова А.Г. — сбор и обработка материала, написание текста

Демченко А.Г. — написание текста, концепция исследования

Смирнихина С.А. — концепция исследования, редактирование текста

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

Authors Contribution

Nazarova A.G. — collection and processing of the material, writing the text

Demchenko A.G. — writing the text, research concept

Smirnikhina S.A. — research concept, 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 accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Новый трехкомпонентный CFTR-модулятор ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор (Алифтрек®): место в лечении муковисцидоза

Н.Ю.Каширская^{1,2} ✉, Е.Л.Амелина³, Р.А.Зинченко¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — это ограничивающее продолжительность жизни прогрессирующее аутосомно-рецессивное моногенное заболевание. МВ вызван мутациями в гене *CFTR*, которые приводят к дисфункции хлорных каналов в эпителиальных клетках практически всех экзокринных систем человека, нарушая работу потовых и слюнных желез, экзокринной части поджелудочной железы, гепатобилиарной и репродуктивной систем, кишечника и респираторного тракта. Прорыв в лечении МВ произвела разработка CFTR-модуляторов, обладающих способностью исправлять дисфункцию белка CFTR на клеточном уровне. Целью обзора являлся поиск ответа на следующие вопросы: действительно ли новый трехкомпонентный препарат ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор (ВТД) обеспечивает существенный шаг вперед в лечении пациентов с МВ? Следует ли всем чувствительным пациентам начинать переход с препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) на ВТД? Методы. Проведен анализ всей доступной научной литературы, содержащейся в базах данных *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*, по сравнительной эффективности ВТД и ЭТИ. Результаты. Выявлено, что к настоящему времени (октябрь 2025 г.) нет доказанного клинического преимущества ВТД над ЭТИ. Препараты сопоставимы по улучшению функции легких, количеству обострений бронхолегочного процесса и побочных реакций. По показателям потовой пробы ВТД демонстрирует преимущество в восстановлении функции белка CFTR, указывая на потенциальную возможность раннего восстановления нормального функционирования хлорных каналов и предотвращения развития или прогрессирования МВ, что следует подтвердить в условиях реальной клинической практики. Режим дозирования ВТД 1 раз в день можно было бы рассматривать как предпочтительное свойство препарата, однако его высокая стоимость не дает этических аргументов в пользу массового перехода с ЭТИ на ВТД ради общественной выгоды. ВТД может быть назначен пациентам 6 лет и старше, имеющих по крайней мере 1 из 31 дополнительных патогенных вариантов, не входящих в список ЭТИ по инструкции. Заключение. Целесообразность отмены успешного патогенетического лечения препаратом ЭТИ и назначения ВТД требует дополнительного изучения в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенетическая терапия, элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор, сравнительная эффективность.

Конфликт интересов. Каширская Н.Ю. — получение гонорара за лекции «Санofi», «Ген Илач», «Генериум», «МИК». Зинченко Р.А. — получение гонорара за лекции «Санofi». Амелина Е.Л. подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование. Спонсорское участие отсутствовало.

© Каширская Н.Ю. и соавт., 2025

Для цитирования: Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Зинченко Р.А. Новый трехкомпонентный CFTR-модулятор ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор (Алифтрек®): место в лечении муковисцидоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 875–882. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-875-882

The new triple CFTR modulator vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor (Aliftek®) and its place in the treatment of cystic fibrosis

Nataliya Yu. Kashirskaya^{1,2} ✉, Elena L. Amelina³, Rena A. Zinchenko¹

- ¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ² Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ³ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a progressive, life-limiting, autosomal recessive monogenic disease caused by mutations in the *CFTR* gene, leading to dysfunction of chloride channels in epithelial cells of almost all human exocrine systems, disrupting the function of sweat and salivary glands, the exocrine part of the pancreas, the hepatobiliary and reproductive systems, the intestines, and the respiratory tract. The development of CFTR modulators has revolutionized the treatment of CF by correcting CFTR protein dysfunction at the cellular level. **The aim.** In our review, we tried to answer the question of whether the new three-component modulator vanzaacator/tezacaftor/deutivacaftor (VTD) represents a significant step forward in the treatment of people with CF and whether all susceptible patients should switch from elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) to VTD. **Methods.** We analyzed all available scientific literature on the comparative efficacy of VTD and ETI. The search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. **Results.** It has been found that to date (October 2025) there is no proven clinical superiority of VTD over ETI. The drugs are comparable in terms of improving lung function, the number of exacerbations of the bronchopulmonary process, and the number of adverse reactions. Based on sweat test results, VTD demonstrates an advantage in restoring CFTR protein function, indicating the potential for early restoration of normal chloride channel function and prevention of the development or progression of cystic fibrosis, which still needs to be confirmed in real-world clinical practice. The once-daily dosing regimen of VTD could be considered a desirable feature of the drug, but its high cost does not provide ethical arguments in favor of a mass switch from ETI to VTD for the public health benefit. VTD can be prescribed to patients aged 6 years and older who have at least one of 31 additional pathogenic variants not listed in the prescribing information for ETI. **Conclusion.** The advisability of discontinuing successful pathogenetic treatment with ETI and prescribing VTD requires further study in real clinical practice.

Key words: cystic fibrosis, pathogenetic therapy, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, vanzaacator/tezacaftor/deutivacaftor, comparative efficacy.

Conflict of interests. *Kashirskaia N.Yu.* – receives fees for presentations from Sanofi, Gen Ilac, Generium, MIK company. *Zinchenko R.A.* – receives fees for presentations Sanofi. *Amelina E.L.* confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

Funding. There was no sponsorship involved.

© Kashirskaia N.Yu. et al., 2025

For citation: Kashirskaia N.Yu., Amelina E.L., Zinchenko R.A. The new triple CFTR modulator vanzaacator/tezacaftor/deutivacaftor (Aliftrek®) and its place in the treatment of cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 875–882 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-875-882

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (ОММ#219700), – это моногенное, самое частое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*CFTR*). В настоящее время описано > 2 000 мутаций в гене *CFTR*, которые приводят к дисфункции или отсутствию белка *CFTR* на апикальной мембране эпителиальных клеток во всех экзокринных органах человека (например, потовых и слюнных железах, экзокринной части поджелудочной железы, гепатобилиарной системе, репродуктивной системе, кишечнике и легких).

В мире проживают > 105 тыс. больных с подтвержденным диагнозом МВ, хотя расчетное число должно превышать 160 тыс. [1], причем встречается МВ по всему миру и среди представителей всех рас, пусть и с различной частотой. [2] Благодаря ранней диагностике, достижениям в изучении молекулярно-генетических особенностей заболевания, современным методам патогенетического лечения МВ из летальной патологии детского возраста постепенно превратился в общетерапевтическую проблему, оставаясь важной медико-социальной проблемой, в т. ч. в России [3].

Модуляторы *CFTR* – единственный класс препаратов, корректирующих основной молекулярный дефект, вызывающий МВ. Модуляторы *CFTR* представляют собой небольшие молекулы, которые связываются со специфическими участками на белке *CFTR* и исправляют его дисфункцию на клеточном уровне, увеличивая количество функциональных копий белка *CFTR* (корректоры) или повышая вероятность открытия канала белка *CFTR*, присутствующего на поверхности клетки (потенциаторы), а также увеличивают продукцию белка *CFTR* за счет улучшения стабильности мРНК и трансляции (усилители), или предотвращают деградацию *CFTR*, поддерживая стабильность белка на плазматической мембране (стабилизаторы) [4, 5].

За последние десятилетия разработка модуляторов *CFTR* прошла несколько этапов, но пока в клиническую практику внедрены только потенциаторы и корректоры (табл. 1) [6]. Первым модулятором *CFTR* являлся ивакафтор (VX-770) – потенциатор, одобренный в 2012 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* – FDA). Ивакафтор принес пользу пациентам с «гейтинг»-вариантами, такими как G551D, включая детей младшего возраста [7–10]. Однако для пациентов с наиболее распространенным вариантом *CFTR* (F508del) ивакафтор сам по себе оказался неэффективным. Проблема была решена после объединения корректора лумакафтор (VX-809) с ивакафтором. Препарат (Оркамби®) одобрен в 2015 г. для пациентов, гомозиготных по варианту F508del, хотя и с ограниченной эффективностью по сравнению с группой пациентов, которым помог только ивакафтор [11, 12]. За лумакафтором последовал тезакафтор (VX-661), усовершенствованный корректор с улучшенной фармакокинетикой и меньшим количеством побочных эффектов. В сочетании с ивакафтором этот препарат был одобрен в 2018 г. для пациентов, гомозиготных и гетерозиготных по варианту F508del, имеющих ограниченный список специфических вариантов с остаточной функцией, и у лиц старше 12 лет [13]. Значительным достижением стала разработка корректора следующего поколения – элексакафтор (VX-445). Комбинация элексакафтора с тезакафтором и ивакафтором (ЭТИ), выпускаемая под торговыми марками Трикафта® и Кафтрио® (в США и Европейском сообществе соответственно), была одобрена FDA в 2019 г. [14]. ЭТИ обеспечивает клинические преимущества для пациентов с хотя бы одной мутацией F508del, при этом появляется все больше данных о том, что при назначении ЭТИ улучшается функция легких и снижается частота обострений у пациентов, не имеющих ни одного варианта F508del

Таблица 1
Список препаратов CFTR-модуляторов, одобренных и применяемых пациентами с муковисцидозом в 2025 г.
(адаптировано из [6])

Table 1
List of CFTR modulator drugs approved and used by patients with cystic fibrosis in 2025 (adapted from [6])

Название препарата	Частота приема в сутки	Год лицензирования FDA	Показание к назначению	Эффективность	Доля пациентов, с подходящим для препарата генотипом, %
Ивакафтор	2 раза	2012	G551 и другие варианты III класса	Очень эффективен для ограниченной популяции	2–8
Лумакафтор / ивакафтор	2 раза	2015	Пациенты с 2 копиями F508del	Ограниченная эффективность, некоторые проблемы с безопасностью	20–40
Тезакафтор / ивакафтор	2 раза	2018	Некоторые дополнительные варианты в качестве компунд-гетерозигот с F508del	Более широкий выбор, чем лумакафтор / ивакафтор, и лучший профиль безопасности	20–45
ЭТИ	2 раза	2019	Все пациенты, имеющие по крайней мере 1 вариант F508del	Более эффективен (даже у пациентов с 1 вариантом F508del), хороший профиль безопасности	40–85
ВТД	1 раз	2024	Некоторые дополнительные патогенные к ЭТИ варианты	Схожий профиль безопасности с ЭТИ, не уступает по основным показателям	45–90

Примечание: FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; ЭТИ – элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор; ВТД – ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор.

(на основании функциональных тестов CFTR с редкими генотипами) [15]. Переход к высокоэффективной тройной комбинированной терапии произвел революцию в лечении МВ, обеспечив улучшение результатов для более широкого круга пациентов.

Следующее дополнение к тройной комбинированной модуляторной терапии – комбинация ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор (ВТД) (Алифтрек®), одобрена FDA в декабре 2024 г. для пациентов с МВ в возрасте 6 лет и старше, у которых есть мутация, подходящая для лечения препаратом ЭТИ, или 1 из 31 редкой мутации, для которой ранее не был одобрен модулятор, т. е. это пациенты, имеющие по крайней мере 1 мутацию F508del или другую чувствительную к препарату мутацию в гене *CFTR*. В июле 2025 г. препарат ВТД получил одобрение Европейской комиссии с немного измененным показанием к применению: это пациенты в возрасте 6 лет и старше, у которых имеется по крайней мере 1 мутация, не относящаяся к классу I, в гене регулятора трансмембранной проводимости МВ (*CFTR*) [16, 17].

В комбинации ВТД ванзакафтор и тезакафтор являются корректорами CFTR, которые способствуют правильному перемещению дефектного белка CFTR на поверхность клетки. А дейтивакафтор – это модифицированная форма ивакафтора, который является потенциатором, т. е. помогает работе хлорных каналов на поверхности клеток. Интересные данные были получены *in vitro* при сравнении двух корректоров – элексакафтор и ванзакафтор – с точки зрения их потенциала и эффективности в исправлении дефекта процессинга, присущего F508del, и функционального восстановления регулируемой активности канала CFTR в клетках НЕК-293, стабильно экспрессирующих F508del. Выявлено, что превосходство ванзакафтора в созревании белка CFTR не привело к превосходству в функциональном восстановлении, измерен-

ном с помощью чувствительного анализа мембранного потенциала на основе флуоресценции. Максимальная активность канала CFTR, индуцированная обеими комбинациями, была одинаковой (при концентрации 3 мкМ), т. е. продемонстрировано схожее с элексакафтором улучшение активности канала F508del-CFTR у ванзакафтора, несмотря на большую силу и эффективность в отношении созревания F508del-CFTR. В настоящее время продолжают исследования механизмов, составляющих основу различных молекулярных последствий действия этих модуляторов [18].

На фоне высокого клинического результата, продемонстрированного первым трехкомпонентным CFTR-модулятором ЭТИ, появление препарата этой группы следующего поколения сопровождалось ожиданием очередного прорыва в лечении МВ.

Целью данной работы являлся поиск ответа на следующие вопросы: действительно ли прием ВТД обеспечивает существенный шаг вперед в лечении пациентов с МВ? Следует ли всех чувствительных пациентов начинать переводить с терапии препаратами Трикафта® / Кафтрио® / Трилекс® на Алифтрек®? Для ответа на эти вопросы был проведен анализ всей доступной к настоящему моменту (октябрь 2025 г.) научной литературы по сравнительной эффективности ВТД и ЭТИ. Поиск проводился в базах данных *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*.

Влияние на респираторную функцию

Установлено, что приоритетная роль ВТД в лечении пациентов, уже получающих терапию первым трехкомпонентным CFTR-модулятором ЭТИ, не столь очевидна. Компанией *Vertex* (США) в сотрудничестве с учеными-клиницистами разработаны и проведены 3 клинических испытания ВТД (III фаза). В ходе двух рандомизированных контролируемых исследований

SKYLINE VX20-121-102 и SKYLINE VX20-121-103 проводилось прямое сравнение ВТД и ЭТИ, в них принимали участие пациенты с МВ ($n = 971$; объединенная популяция) в возрасте 12 лет и старше [17] (длительность применения ВТД – 52 нед.). По результатам открытого исследования RIDGELINE VX21-121-105 ($n = 78$) комбинация ВТД оценивалась после стабильного периода начальной терапии ЭТИ у детей с МВ в возрасте 6–11 лет (длительность применения ВТД – 24 нед.) [16].

Следует отметить, что одним из главных факторов риска для больных МВ является прогрессирующее поражение системы дыхания и снижение респираторной функции, интегральным показателем которой является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$). Улучшение этого показателя всегда было основным критерием эффективности лечения больных МВ. По данным обоих исследований SKYLINE через 52 нед. терапии не продемонстрировано преимущества ВТД по воздействию на респираторную функцию пациентов по показателю $ОФВ_1$ (%_{дож.}) и частоту легочных обострений по сравнению с ЭТИ [16, 17], что не позволяет обоснованно прогнозировать улучшение клинического течения МВ в случае смены ЭТИ на новый CFTR-модулятор (табл. 2).

Влияние на функцию CFTR

Установлено, что ВТД достоверно превосходит ЭТИ по показателю потового теста, демонстрируя большее снижение уровня хлоридов пота. Доля участников исследования, уровень хлоридов пота у которых был < 60 ммоль / л, составляла 77 % – при приеме ЭТИ, и 86 % – при приеме ВТД, а при уровне хлоридов пота < 30 ммоль / л – 23 и 31 % соответственно [17]. Таким

образом, получено большее повышение активности CFTR в потовых железах при использовании ВТД по сравнению с ЭТИ. По крайней мере 1/2 участников исследования, получающих ВТД, достигли активности CFTR здорового носителя. Эта доля была еще выше у детей младшего возраста (6–11 лет), у 53 % – < 30 ммоль / л [16] (см. табл. 2).

Совсем недавно было показано, что на популяционном уровне концентрация хлоридов в потовой жидкости отражает функцию CFTR и коррелирует с клиническими результатами при применении CFTR-модуляторов. Тем не менее всеми авторами отмечается широкая гетерогенность вызванных CFTR-модуляторами изменений хлоридов пота у отдельных пациентов с МВ [19, 20]. Это указывает на сложную мультикомпонентную связь между изменением уровня хлоридов пота и клиническим улучшением у пациента с МВ. Достаточно вспомнить, что в 1–2 % случаев МВ протекает с характерными клиническими проявлениями и подтвержденным генотипом CFTR, однако сопровождается нормальными показателями потового теста [21]. Также не следует забывать, что имеются варианты CFTR, демонстрирующие доказанную клиническую пользу от использования CFTR-модуляторов, без достоверного улучшения уровня хлоридов пота. Примером может служить вариант N1303K, при котором улучшение респираторной функции и других клинических показателей на фоне лечения CFTR-модуляторами наступает при отсутствии существенных изменений хлоридов пота [20, 22, 23]. Возможным объяснением является то, что в случае N1303K функциональное восстановление CFTR-канала происходит в легких, но не в выводных протоках потовых желез.

Подтверждено, что уровень хлоридов пота нельзя считать идеальным предиктором клинического от-

Таблица 2

Основные клинические характеристики пациентов с муковисцидозом, получавших ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор по данным клинических исследований SKYLINE VX20-121-102, SKYLINE VX20-121-103, RIDGELINE VX21-121-105 [16, 17]

Table 2

Key clinical characteristics of patients with cystic fibrosis receiving vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor based on clinical trial data (SKYLINE VX20-121-102, SKYLINE VX20-121-103, RIDGELINE VX21-121-105 [16, 17])

Показатель	Исследование					
	SKYLINE VX20-121-102		SKYLINE VX20-121-103		RIDGELINE VX21-121-105	
	ЭТИ	ВТД	ЭТИ	ВТД	ЭТИ	ВТД
Число пациентов, n	202	198	289	284	78	78
Возраст, годы	31,3 (21,9–38,5)	30,3 (22,8–37,5)	33,8 (24,7–43,1)	32,6 (24,1–41,5)	9,3 (7,6–10,4)	–
$ОФВ_1$, % _{дож.}	67,2 (14,6)	67,0 (15,3)	66,4 (14,9)	67,2 (14,6)	100,5 (92,1–108,8)	–
Хлориды пота, ммоль / л, n (%):	54,3 (18,2)	53,6 (17,0)	42,1 (17,9)	43,4 (18,5)	39,0 (24,5–50,0)	–
• от ≥ 30 до < 60	105 (52)	114 (58)	154 (53)	158 (56)	65 (83)	94,9
• < 30	19 (9)	17 (9)	80 (28)	72 (25)	30 (38)	52,6
АИ концентрации хлоридов в поте, ммоль / л	54,3 (18,2)	53,6 (17,0)	42,1 (17,9)	43,4 (18,5)	–	40,4 (SD 20,9)
Индекс массы тела, кг / м ²	23,0 (3,9)	22,7 (3,4)	22,9 (3,3)	23,3 (4,0)	16,3 (15,2–17,9)	–

Примечание: ЭТИ – элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор; ВТД – ванзакафтор / тезакафтор / дейтивакафтор; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АИ – абсолютное изменение концентрации хлоридов в поте от исходного значения через 24 нед.

вета на патогенетическое лечение для всех вариантов *CFTR*. Возможно, что такие чувствительные биомаркеры, как микробиом легких [24] и кишечника [25], количественные карты вентиляции и перфузии легких [26] и уровень β -адренергического потоотделения [27] окажутся более информативными в будущем.

Переносимость препаратов

Проблемы переносимости остаются ключевыми факторами, ограничивающими назначение *CFTR*-модуляторов. У пациентов, принимавших ВТД, профиль безопасности не показал никаких преимуществ по сравнению с ЭТИ. По данным исследований SKYLINE VX20-121-102 и SKYLINE VX20-121-103 нежелательные реакции (НР) встречались с одинаковой частотой в группах пациентов, получавших ВТД и ЭТИ (95,6 и 95,5 % соответственно). Большинство НР были легкими или умеренными, но при этом встречались у ≥ 10 % участников в любой группе, что в целом соответствовало общим проявлениям и осложнениям МВ. Частота выраженных НР и НР, приводящих к прерыванию или прекращению лечения, была низкой в обеих группах при отсутствии летальных исходов, связанных с лечением [17].

В группе детей 6–12 лет (исследование RIDGELINE VX21-121-105) с учетом того, что все участники исследования до терапии ВТД получали терапию ЭТИ, частота и выраженность повышения аминотрансфераз и появления сыпи были аналогичны или ниже, чем у участников той же возрастной группы, получавших ЭТИ в рамках предыдущих клинических исследований [16, 28, 29].

В официальной инструкции по применению препарата ВТД имеется предупреждение о возможном повреждении печени и развитии печеночной недостаточности, которые могут привести к трансплантации и смерти. При применении ЭТИ отмечены побочные эффекты со стороны ЖКТ, а также имеет место гепатотоксичность, особенно при одновременном приеме с другими препаратами [30, 31].

Важно отметить, что заключение об эффективности и безопасности ВТД у детей с МВ в возрасте 6–11 лет, позволившее получить одобрение FDA для этой возрастной группы больных, сделано на основании открытого исследования RIDGELINE VX21-121-105, включавшего всего 78 пациентов. По сравнению с исследованиями препарата ВТД III фазы SKYLINE VX20-121-102 и SKYLINE VX20-121-103, включившими совокупно почти 1 000 больных 12 лет и старше, клиническое испытание RIDGELINE VX21-121-105 представляется крайне малочисленным, а для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования [16, 17, 32].

Частота приема препаратов в сутки

Однократный прием препарата ВТД по сравнению с двукратным приемом ЭТИ оценивается производителем как важное преимущество нового трехкомпонентного модулятора, при котором может значи-

тельно улучшиться приверженность (комплаенс) пациентов. Этого удалось достичь благодаря включению дейтивакафтора в состав ВТД вместо ивакафтора, принимаемого дважды в день. *Z.Mehta et al.* отмечено, что несмотря на улучшение результатов, некоторые пациенты с трудом поддерживают приверженность терапии модуляторами и для этой когорты перевод на режим приема препарата 1 раз в день мог бы быть приоритетным [33]. С другой стороны, по результатам исследований в условиях реальной клинической практики [34] продемонстрировано, что приверженность пациентов ЭТИ уже и так чрезвычайно высока (< 95 %), а это означает, что при изменении режима приема препарата с 2 на 1 раз в сутки этот показатель не может существенно увеличиться. Кроме того, двукратный прием ЭТИ предоставляет больше возможностей корректировать дозировку препарата в случае НР по сравнению с однократным приемом ВТД [35, 36].

Доступность *CFTR*-модуляторов

Доступность *CFTR*-модуляторов является сложным вопросом в связи с крайне высокой стоимостью препаратов. По данным *J.Guo et al.*, только 12 % пациентов с МВ в мире в 2021 г. получали тройную таргетную терапию [1]. Стоимость нового *CFTR*-модулятора ВТД превышает таковую уже известных препаратов этой группы.

Как отмечено *K.Southern*, если бы стоимость ВТД оказалась меньше ЭТИ, тогда можно было бы привести этические аргументы в пользу массового перехода на другую схему лечения ради общественной выгоды [6].

Расширение возможностей лечения на основании особенностей генотипа

При приеме ВТД расширяются возможности лечения для пациентов, не получающих ранее патогенетического лечения из-за особенностей генотипа *CFTR*. Их генетические варианты (мутации) не отвечали терапевтическим возможностям существующих *CFTR*-модуляторов. В инструкции FDA для ВТД указаны 94 мутации *CFTR*, не относящиеся к F508del, из них 31 дополнительная мутация доступна исключительно терапии ВТД. Именно эти пациенты-носители 1 или 2 мутаций из указанных 31 (A559T, A559V, A561E, A613T, D513G, G91R, G149R, H199R, H609R, I506T, I1234Vdel6aa, I1398S, L102R, L1065P, M1101R, P99L, Q452P, Q1100P, R516G, R560S, R560T, R1066C, R1066L, R1066M, T604I, V520F, Y569C, Y913C, 3195del6, 3199del6, A72D) являются группой больных, в первую очередь нуждающихся в назначении нового трехкомпонентного *CFTR*-модулятора.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени (октябрь 2025 г.) нет доказанного клинического преимущества ВТД над ЭТИ. Препараты сопоставимы по улучшению функции легких, количеству обострений

бронхолегочного процесса и побочных реакций. По показателям потовой пробы продемонстрировано преимущество ВТД в восстановлении функции белка CFTR, что указывает на потенциальную возможность раннего восстановления нормального функционирования хлорных каналов и предотвращения развития или прогрессирования МВ, однако указанное преимущество следует подтвердить в условиях реальной клинической практики.

Безусловно, препарат ВТД должен быть назначен пациентам 6 лет и старше, имеющим 1 из 31 дополнительных патогенных вариантов, не входящих в список назначения комбинации ЭТИ по инструкции. Режим дозирования ВТД 1 раз в день может быть предпочтителен для людей с МВ и их семей. Однако высокая стоимость препарата не дает этических аргументов в пользу массового перехода с ЭТИ на ВТД.

Таким образом, целесообразность отмены успешного патогенетического лечения МВ препаратом ЭТИ (Трикафта® / Кафтрио® / Трилекса®) и назначения нового CFTR-модулятора ВТД (Алифтрек®) требует дополнительного изучения по результатам новых исследований в условиях реальной клинической практики.

Литература

- Guo J., Garratt A., Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 456–462. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.009.
- Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. В кн.: Блохин Б.М., ред. Детская пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021; Гл. 6: 159–183. DOI: 10.33029/9704-5857-0-2021-DEP-1-960.
- Grasemann H., Ratjen F. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (18): 1693–1707. DOI: 10.1056/NEJMra2216474.
- Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
- Southern K.W. What does the expanding CFTR modulator programme mean for people with cystic fibrosis? *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 195–197. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00427-2.
- Uyangoda K., Dawson C., Gudka N., Brugha R. Impacts and new challenges with highly effective modulator therapies in younger children with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (13): 4625. DOI: 10.3390/jcm14134625.
- Davies J.C., Wainwright C.E., Canny G.J. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1219–1225. DOI: 10.1164/rccm.201301-0153OC.
- Flume P.A., Liou T.G., Borowitz D.S. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012; 142 (3): 718–724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
- Davies J.C., Cunningham S., Harris W.T. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (2): 107–115. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7.
- Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (18): 1783–1784. DOI: 10.1056/NEJM1510466.
- Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 527–538. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
- Flume P.A., Biner R.F., Downey D.G. et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 733–746. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30510-5.
- Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis *Phe508del*-gating and – residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
- Cromwell E.A., Ostrenga J.S., Sanders D.B. et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2401146. DOI: 10.1183/13993003.01146-2024.
- Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
- Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor–tezacaftor deutivacaftor versus elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/2213-2600(24)00411-9.
- Langeveld G., Bea C. EP57.01 Comparing elexacaftor and vanzacaftor: impact on CFTR functional rescue and protein maturation. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S60. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.648.
- Tümmler B. The multiple tales on sweat chloride in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (2): 212–214. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.02.014.
- Zemanick E.T., Emerman I., McCreary M. et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (4): 676–684. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.02.001.
- Mishra A., Greaves R., Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26 (4): 135–153. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1320177/>
- Burgel P.R., Sermet-Gaudelus I., Girodon E. et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility to elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (1): 2301959. DOI: 10.1183/13993003.01959-2023.
- Burgel P., Da Silva J., Martin C. et al. WS15.03 Elevated sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis with at least one N1303K, 2789+5G>A or R334W treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S30. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.578.
- Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.
- Marsh R., Santos C.D., Yule A. et al. Impact of extended elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on the gut microbiome in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (5): 967–976. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.05.002.
- Dohna M., Voskrebenezov A., Klimeš F. et al. PREFUL MRI for monitoring perfusion and ventilation changes after elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor therapy for cystic fibrosis: a feasibility study. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2024; 6 (2): e230104. DOI: 10.1148/ryct.230104.
- Pallenberg S.T., Junge S., Ringshausen F.C. et al. CFTR modulation with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the β -adrenergic sweat rate assay. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 442–447. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.10.005.
- Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
- Mall M.A., Brugha R., Gartner S. et al. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for *F508del* and a minimal function mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am.*

- J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1361–1369. DOI: 10.1164/rccm.202202-0392OC.
30. Alyftrek (vanzacaftor, tezacaftor, and deutivacaftor tablets). Highlights of prescribing information. 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s0001bl.pdf [Accessed: November 22, 2025].
 31. Trikafta (elixacaftor, tezacaftor, and ivacaftor tablets; ivacaftor tablets). Highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212273s0131bl.pdf [Accessed: November 22, 2025].
 32. Кондрагьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии МВа. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
 33. Mehta Z., Kamal K.M., Miller R. et al. Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database. *J. Drug Assess.* 2021; 10 (1): 62–67. DOI: 10.1080/21556660.2021.1912352.
 34. De Vuyst R., Kam C., McKinzie C., Esther C.R. Medication utilization and lung function changes after initiation of treatment with elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (7): 2051–2054. DOI: 10.1002/ppul.27018.
 35. Laverty S., Carollo E. Alyftrek's FDA approval marks another advancement in cystic fibrosis treatment – but is it a true game changer? Available at: <https://solici.com/news/alyftreks-fda-approval-a-true-game-changer/> [Accessed: November 22, 2025].
 36. Авдеев С.Н., Мерзоева З.М., Гайнитдинова В.В., Амелина Е.Л. Патогенетическое лечение муковисцидоза: расширение доступности препаратов. *Лечащий врач.* 2025; (10): 24–31. DOI: 10.51793/OS.2025.28.10.003.
- Поступила: 23.10.25**
Принята к печати: 14.11.25
- ## References
1. Guo J., Garratt A., Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 456–462. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.009.
 2. Bell S.C., Mall M.A., Gutierrez H. et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 65–124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
 3. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu. [Cystic fibrosis]. In: Blokhin B.M., ed. [Pediatric pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021; Ch. 6: 159–183. DOI: 10.33029/9704-5857-0-2021-DEP-1-960 (in Russian).
 4. Grasemann H., Ratjen F. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (18): 1693–1707. DOI: 10.1056/NEJMra2216474.
 5. Bardin E., Pastor A., Semeraro M. et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur. J. Med. Chem.* 2021; 213: 113195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113195.
 6. Southern K.W. What does the expanding CFTR modulator programme mean for people with cystic fibrosis? *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 195–197. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00427-2.
 7. Uyangoda K., Dawson C., Gudka N., Brugha R. Impacts and new challenges with highly effective modulator therapies in younger children with cystic fibrosis. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (13): 4625. DOI: 10.3390/jcm14134625.
 8. Davies J.C., Wainwright C.E., Canny G.J. et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1219–1225. DOI: 10.1164/rccm.201301-0153OC.
 9. Flume P.A., Liou T.G., Borowitz D.S. et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012; 142 (3): 718–724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
 10. Davies J.C., Cunningham S., Harris W.T. et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (2): 107–115. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7.
 11. Wainwright C.E., Elborn J.S., Ramsey B.W. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (18): 1783–1784. DOI: 10.1056/NEJM-Mc1510466.
 12. Boyle M.P., Bell S.C., Konstan M.W. et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 527–538. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8.
 13. Flume P.A., Biner R.F., Downey D.G. et al. Long-term safety and efficacy of tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years or older who are homozygous or heterozygous for Phe508del CFTR (EXTEND): an open-label extension study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 733–746. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30510-5.
 14. Barry P.J., Mall M.A., Álvarez A. et al. Triple therapy for cystic fibrosis *Phe508del*-gating and – residual function genotypes. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (9): 815–825. DOI: 10.1056/NEJMoa2100665.
 15. Cromwell E.A., Ostrenga J.S., Sanders D.B. et al. Impact of the expanded label for elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2401146. DOI: 10.1183/13993003.01146-2024.
 16. Hoppe J.E., Kasi A.S., Pittman J.E. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 244–255. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.
 17. Keating C., Yonker L.M., Vermeulen F. et al. Vanzacaftor–tezacaftor–deutivacaftor versus elixacaftor–tezacaftor–ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2025; 13 (3): 256–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
 18. Langeveld G., Bea C. EPS7.01 Comparing elixacaftor and vanzacaftor: impact on CFTR functional rescue and protein maturation. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S60. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.648.
 19. Tümmler B. The multiple tales on sweat chloride in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (2): 212–214. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.02.014.
 20. Zemanick E.T., Emerman I., McCreary M. et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (4): 676–684. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.02.001.
 21. Mishra A., Greaves R., Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26 (4): 135–153. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1320177/>
 22. Burgel P.R., Sermet-Gaudelus I., Girodon E. et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility to elixacaftor–tezacaftor–ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare CFTR variants: a viewpoint. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (1): 2301959. DOI: 10.1183/13993003.01959-2023.
 23. Burgel P., Da Silva J., Martin C. et al. WS15.03 Elevated sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis with at least one N1303K, 2789+5G>A or R334W treated with elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S30. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.578.
 24. Pallenberg S.T., Pust M.M., Rosenboom I. et al. Impact of elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on the cystic fibrosis airway microbial metagenome. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (5): e0145422. DOI: 10.1128/spectrum.01454-22.
 25. Marsh R., Santos C.D., Yule A. et al. Impact of extended elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on the gut microbiome in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (5): 967–976. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.05.002.
 26. Dohna M., Voskrebenez A., Klimeš F. et al. PREFUL MRI for monitoring perfusion and ventilation changes after elixacaftor–tezacaftor–ivacaftor therapy for cystic fibrosis: a feasibility study. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2024; 6 (2): e230104. DOI: 10.1148/ryct.230104.
 27. Pallenberg S.T., Junge S., Ringshausen F.C. et al. CFTR modulation with elixacaftor–tezacaftor–ivacaftor in people with cystic fibrosis assessed by the β -adrenergic sweat rate assay. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (3): 442–447. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.10.005.
 28. Zemanick E.T., Taylor-Cousar J.L., Davies J. et al. A phase 3 open-label study of elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203 (12): 1522–1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.
 29. Mall M.A., Brugha R., Gartner S. et al. Efficacy and safety of elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for *F508del* and a minimal function

- mutation: a phase 3b, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 206 (11): 1361–1369. DOI: 10.1164/rccm.202202-0392OC.
30. Alyftrek (vanzacaftor, tezacaftor, and deutivacaftor tablets). Highlights of prescribing information. 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s0001bl.pdf [Accessed: November 22, 2025].
 31. Trikafta (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor tablets; ivacaftor tablets). Highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212273s0131bl.pdf [Accessed: November 22, 2025].
 32. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I. [New possibilities for targeted therapy of cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176 (in Russian).
 33. Mehta Z., Kamal K.M., Miller R. et al. Adherence to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators: analysis of a national specialty pharmacy database. *J. Drug Assess.* 2021; 10 (1): 62–67. DOI: 10.1080/21556660.2021.1912352.
 34. De Vuyst R., Kam C., McKinzie C., Esther C.R. Medication utilization and lung function changes after initiation of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (7): 2051–2054. DOI: 10.1002/ppul.27018.
 35. Laverty S., Carollo E. Alyftrek's FDA approval marks another advancement in cystic fibrosis treatment – but is it a true game changer? Available at: <https://solici.com/news/alyftreks-fda-approval-a-true-game-changer/> [Accessed: November 22, 2025].
 36. Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Gaynitdinova V.V., Amelina E.L. [Pathogenetic treatment of cystic fibrosis: expanding access to drugs]. *Lechaschiy vrach.* 2025; (10): 24–31. DOI: 10.51793/OS.2025.28.10.003 (in Russian).

Received: October 23, 2025

Accepted for publication: November 14, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 324-12-24; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-код: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)"; tel.: (499) 324-12-24; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (SPIN-code: 3628-2500; Scopus ID: 6507308033; WoS Researcher ID: C-6404-2012; РИНЦ ID: 93625; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

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-code: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Зинченко Рена Абульфазовна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-12-24; e-mail: renazinchenko@mail.ru (Author ID: 93625, Researcher ID: A-9554-2016; Author ID (Scopus): 6603422100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>)

Rena A. Zinchenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director on Scientific and Clinical work; Head of the laboratory of genetic epidemiology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-12-24; e-mail: renazinchenko@mail.ru (Author ID: 93625, Researcher ID: A-9554-2016; Author ID (Scopus): 6603422100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>)

Участие авторов

Каширская Н.Ю. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Амелина Е.Л. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, редактирование текста

Зинченко Р.А. — написание текста и редактирование 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

Kashirskaya N.Yu. — article idea, data collection and processing, text writing

Amelina E.L. — article idea, data collection and processing, text editing

Zinchenko R.A. — text writing and editing

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.

Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики

А.А.Кузнецова¹, С.И.Петрова¹, М.Ф.Дубко¹, И.И.Графская¹, Н.М.Соломатина¹, А.А.Буковская¹,
О.Ф.Позднякова¹, О.Л.Красногорская¹, Е.П.Федотова¹, Ю.Б.Клюхина¹, М.В.Куропатенко^{1,2} ✉,
Ю.В.Пешехонова¹, Л.А.Желенина¹, М.М.Костик¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Резюме

Идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) – редкое заболевание неясной этиологии – относится к группе интерстициальных болезней легких и характеризуется триадой симптомов: кровохарканье, железодефицитная анемия, диффузные интерстициальные изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости. ИГЛ может возникнуть в любом возрасте, но в 80 % случаев дебют заболевания происходит в детстве, чаще у детей до 10 лет. Значительная часть случаев гемосидероза легких в этой возрастной группе остается не диагностированной. **Целью** данной работы являлась демонстрация особенностей дифференциальной диагностики и терапии ИГЛ в детском возрасте в период пандемии COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) на примере клинического наблюдения. **Заключение.** ИГЛ диагностирован у пациентки 8 лет на основании жалоб на лихорадку, одышку, слабость, железодефицитную анемию тяжелой степени. По данным КТ органов грудной клетки выявлены диффузные интерстициальные изменения по типу «матового стекла». При биопсии легких в просвете альвеол видны скопления альвеолярных макрофагов с отложением гемосидерина. Проведена терапия системными глюкокортикостероидами и азатиоприном с положительным эффектом. Продолжительность наблюдения составила 3 года.

Ключевые слова: идиопатический гемосидероз легких, интерстициальные заболевания легких, железодефицитная анемия, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Этическая экспертиза. От законного представителя пациента получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

© Кузнецова А.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Кузнецова А.А., Петрова С.И., Дубко М.Ф., Графская И.И., Соломатина Н.М., Буковская А.А., Позднякова О.Ф., Красногорская О.Л., Федотова Е.П., Клюхина Ю.Б., Куропатенко М.В., Пешехонова Ю.В., Желенина Л.А., Костик М.М. Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 883–893. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4444

Idiopathic pulmonary hemosiderosis: challenges of differential diagnosis

Alla A. Kuznetsova¹, Svetlana I. Petrova¹, Margarita F. Dubko¹, Irina I. Grafskaya¹, Natalya M. Solomatina¹,
Anastasiya A. Bukovskaya¹, Olga F. Pozdnyakova¹, Olga L. Krasnogorskaya¹, Elena P. Fedotova¹,
Yulia B. Klyukhina¹, Mariya V. Kuropatenko^{1,2} ✉, Yulia V. Peshekhonova¹, Liudmila A. Zhelenina¹,
Mikhail M. Kostik¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Litovskaya 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Akademika Pavlova 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disease of unclear etiology that belongs to interstitial lung diseases and is characterized by a triad of symptoms: hemoptysis, iron deficiency anemia, and diffuse interstitial changes on computed tomography (CT) of the chest cavity. IPH can occur at any age, but the disease develops in childhood in 80% of cases, more often before 10 years of age. A significant proportion of pulmonary hemosiderosis cases in this age group remain undiagnosed. **The aim** of the study is to demonstrate a clinical case illustrating the features of differential diagnosis and therapy of IPH during the COVID-19 pandemic. **Conclusion.** An 8-year-old girl was diagnosed with IPH based on fever, shortness of breath, weakness, and severe iron-deficient anemia. The chest CT scan revealed diffuse interstitial ground-glass opacity in lungs. The lung biopsy revealed hemosiderin deposits and hemosiderophages in the alveolar lumens. Treatment with systemic glucocorticoids (SGC) and azathioprine was effective. The patient was followed for 3 years.

Key words: idiopathic pulmonary hemosiderosis, interstitial lung diseases, iron deficiency anemia, children.

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

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical review. Voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative to participate in the study and use their clinical and physiological data for scientific purposes in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, revised 2013), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005).

© Kuznetsova A.A. et al., 2025

For citation: Kuznetsova A.A., Petrova S.I., Dubko M.F., Grafskaya I.I., Solomatina N.M., Bukovskaya A.A., Pozdnjakova O.F., Krasnogorskaya O.L., Fedotova E.P., Klyukhina Yu.B., Kurapatenko M.V., Peshekhonova Yu.V., Zhelenina L.A., Kostik M.M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: challenges of differential diagnosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 883–893 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4444

Идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) – интерстициальное заболевание легких, которое характеризуется поражением респираторных отделов легких и триадой симптомов: кровохарканье, железодефицитная анемия и диффузные интерстициальные изменения на КТ легких [1–3]. Первые идиопатический гемосидероз легких описан Рудольфом Вирховым в 1864 г. [4–6]. Заболеваемость ИГЛ составляет 0,24–1,23 на 1 млн детей в год; болеют преимущественно дети в возрасте 3–8 лет [2–6]. В структуре интерстициальных заболеваний легких у детей по данным биопсии ИГЛ не превышает 8 %. У детей с ИГЛ чаще наблюдается острое течение заболевания, которое отличается высокой летальностью, достигающей 50 %. Смерть может наступить в результате массивного легочного кровотечения или дыхательной и / или сердечной недостаточности [2–6]. Средняя выживаемость пациентов с ИГЛ после установления диагноза составляет 2,5 года. В настоящее время 86 % пациентов с ИГЛ могут прожить > 5 лет [4–6]. За последние годы заболеваемость ИГЛ существенно возросла, возможно, это связано с улучшением методов диагностики. Варибельное клиническое течение этого редкого заболевания может стать причиной поздней диагностики и терапевтических проблем.

Целью данной работы явилась демонстрация особенностей дифференциальной диагностики и терапии ИГЛ в детском возрасте в период пандемии COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*).

Клиническое наблюдение

Пациентка – девочка 8 лет. Ранний анамнез жизни (до 2 лет), наследственность неизвестны. С 3 лет росла и развивалась соответственно возрасту; острыми респираторными заболеваниями болела редко. На диспансерном учете у специалистов не состояла. Прививки по национальному календарю – без осложнений. Из анамнеза известно, что заболела остро, в течение 3 дней отмечалась лихорадка до 38,0 °С, кашель, слабость; получала жаропонижающие средства. На 3-й день болезни температура нормализовалась, однако сохранялись жалобы на кашель, выраженную слабость, обращала на себя внимание бледность кожных покровов. При амбулаторном обследовании по данным клинического анализа крови отмечено снижение гемоглобина до 40 г / л, что послужило причиной экстренной госпитализации. В стационаре состояние ребенка расценено как тяжелое: симптомы дыхательной недостаточности (ДН) II степени, сатурация артериальной крови кислородом (SaO₂) – 80 %. Дважды проведено переливание эритроцитар-

ной массы. Результаты рентгенологического исследования представлены на рис. 1, 2.

Учитывая эпидемиологическую ситуацию и клинко-рентгенологические данные, заподозрена новая коронавирусная инфекция COVID-19. В течение 14 дней девочка получала преднизолон в дозе 2 мг / кг. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшились симптомы ДН, постепенно восстанавливался уровень гемоглобина (99 г / л), отмечалась положительная динамика рентгенологической картины (рис. 3).

По результатам лабораторного обследования COVID-19 не идентифицирован. Преднизолон отменен на 14-й день. После отмены преднизолона в течение суток вновь наблюдалось повышение температуры до 37,5 °С, симптомы ДН II степени, снижение SaO₂ до 74 %, на рентгенограмме органов грудной клетки – диффузное снижение пневматизации, снижение гемоглобина до 57 г / л. Вновь была проведена гемотрансфузия. Пациентка консультирована гематологом, ревматологом, пульмонологом. Для верификации диагноза, дальнейшего обследования и лечения больная переведена в пульмонологическую клинику.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, обусловленное симптомами ДН II–III степени. Физическое развитие соответствует возрасту. Бледность кожных покровов. Тахипноэ – до 38 в минуту, снижение степени насыщения крови кислородом (SpO₂) до 74 %. В легких дыхание жест-

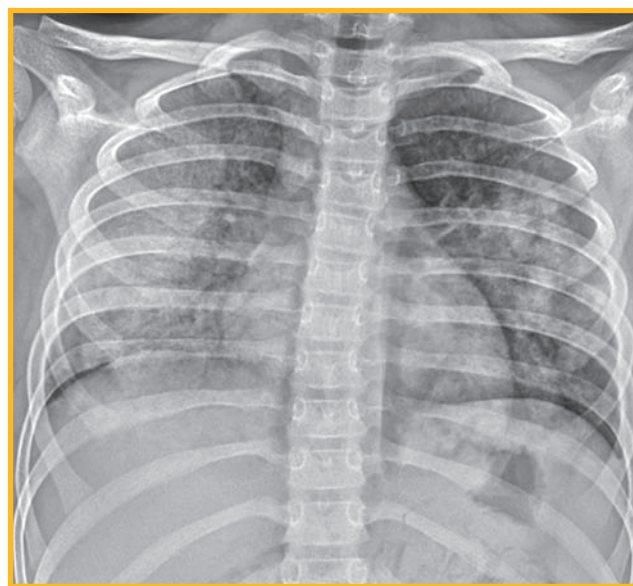


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки: диффузное усиление и деформация легочного рисунка с участками консолидации в обоих легких

Figure 1. Chest X-ray: Diffuse reinforcing and deformation of the pulmonary pattern with areas of consolidation in both lungs

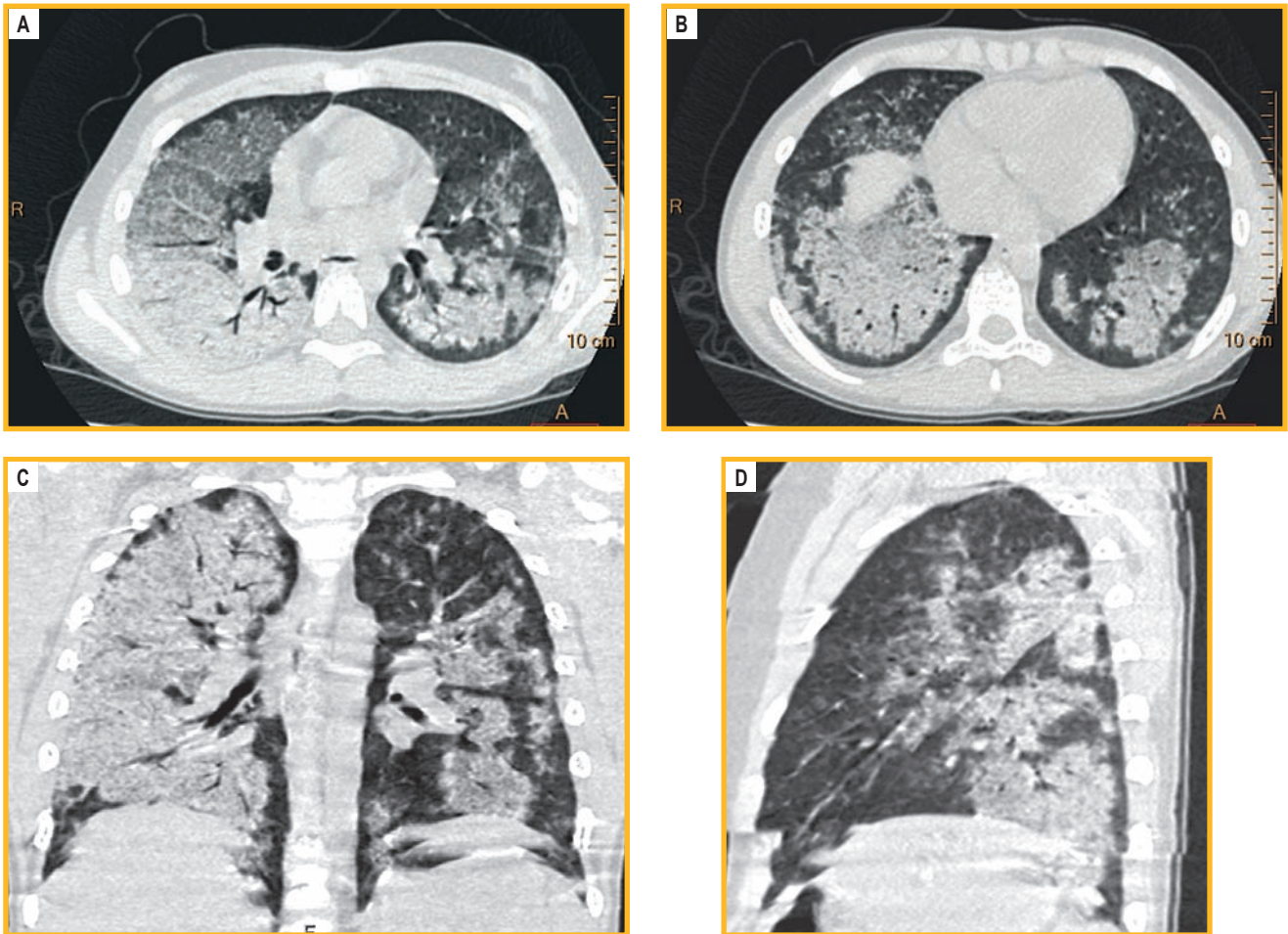


Рис. 2. Компьютерная томография легких: массивные двусторонние участки альвеоларно-интерстициальных изменений в обоих легких, на фоне которых прослеживаются просветы бронхов: А – аксиальные срезы на уровне средних отделов легких; В – аксиальные срезы на уровне нижних отделов легких; С – многоплоскостные реформации в коронарной проекции на уровне левого легкого; D – многоплоскостные реформации в сагитальной проекции

Figure 2. CT examination of the lungs: There are massive bilateral areas of alveolar-interstitial changes in both lungs, against which the bronchial lumens can be traced: A, axial sections at the level of the middle segments of the lungs. B, axial sections at the level of the lower segments of the lungs. C, multilane reformations in the coronary projection at the level of the left lung. D, multilane reformations in the sagittal projection

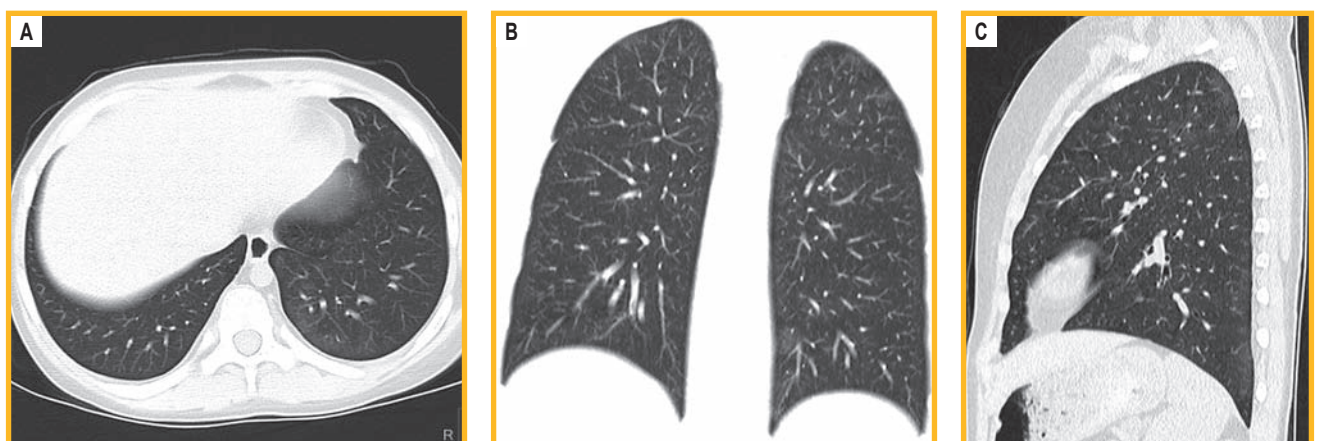


Рис. 3. Компьютерная томография легких в динамике. Многоплоскостные реформации: А – аксиальная проекция (на уровне нижних отделов легких); В – коронарная проекция (на уровне задних отделов легких); С – сагитальная проекция (на уровне левого легкого). Небольшие участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» сохраняются в S10 левого легкого (А, С), в верхушках обоих легких (В). На сагитальном срезе левого легкого изменения локализируются в периферических отделах верхней и нижней долей

Figure 3. CT examination of the lungs in dynamics. There are multi-plane reformations: A, in the axial projection (at the level of the lower lung); B, in the coronary projection (at the level of the posterior lung); C, in the sagittal projection (at the level of the left lung). Small areas of “ground-glass” type lung tissue compaction are preserved in S10 of the left lung (A, C), in the apices of both lungs (B). On the sagittal section of the left lung, the changes are localized mainly in the peripheral parts of the upper and lower lobes, but a considerable length of the mantle zone is free

кое, равномерно проводится во все отделы, хрипы в легких не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 134 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, пальпируется край селезенки.

Данные клинического анализа крови:

- снижение уровня гемоглобина до 80 г / л, эритроцитов – до 3×10^{12} / л;
- цветовой показатель – 0,4 (средний объем эритроцитов – 74 фл; уровень среднего корпускулярного гемоглобина – 22,1 пг; среднее содержание гемоглобина в одном эритроците – 297 г / л);
- гипохромия;
- анизоцитоз;
- лейкоциты – $13,2 \times 10^9$ / л;
- нейтрофилы сегментоядерные – 74 %, палочкоядерные – 2 %;
- лимфоциты – 16 %;
- моноциты – 7 %;
- скорость оседания эритроцитов – 2 мм / ч.

Уровень железа сыворотки крови снижен до 2,7 мкмоль / л, ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки повышена до 63,1 мкмоль / л, ферритин – 29,1 мкг / л. Коагулограмма – в пределах нормы. Прямая проба Кумбса – отрицательная. Патологические изменения в анализах мочи отсутствуют. Функциональные почечные параметры (креатинин, мочевины, уровень электролитов, протеинограмма) – в пределах нормы. Повторные полимеразная цепная реакция, исследования проб из зева и носа на вирус SARS-CoV-2 – отрицательные. На мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) легких – двусторонние участки альвеолярно-интерстициальных изменений в обоих легких, аналогичные представленным на рис. 2.

Ребенку проведено переливание эритроцитарной массы, назначен метилпреднизолон в дозе 2 мг / кг внутривенно, антибактериальная терапия. Состояние в динамике улучшилось, исчезли клинические симптомы ДН, постепенно повысился уровень гемоглобина до 101 г / л, сохранились гипохромия и анизоцитоз.

Таким образом, у пациентки присутствовали следующие симптомы: железодефицитная анемия, кашель, слабость и повышение температуры тела, ДН и изменения на КТ легких в виде диффузных очагов уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», характерные для интерстициального поражения легких. Клинические симптомы ДН, гематологические и рентгенологические изменения имели быстрообратимый (в течение 24 ч) характер на фоне назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС) в высоких дозах и быстрый регресс всех показателей – при отмене ГКС. При этом у больной отсутствовали симптомы активного легочного кровотечения – гемофтиза. Микробиологические, серологические, иммунологические исследования биологических материалов, включая бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), не позволили выявить инфекционные факторы в развитии основного заболевания или осложнений. Легочные функциональные тесты в период стабилизации состояния были в пределах нормы.

Для подтверждения диагноза ИГЛ во время проведения фибробронхоскопии и рентген-навигации осуществлена трансбронхиальная биопсия. В просвете альвеол выявлены скопления альвеолярных макрофагов с коричневыми зернами гемосидерина в цитоплазме (рис. 4). Данная морфологическая картина характерна для гемосидероза легких.

В ходе диагностического поиска, проводимого в соответствии с алгоритмом диагностики ИГЛ (рис. 5), исклю-

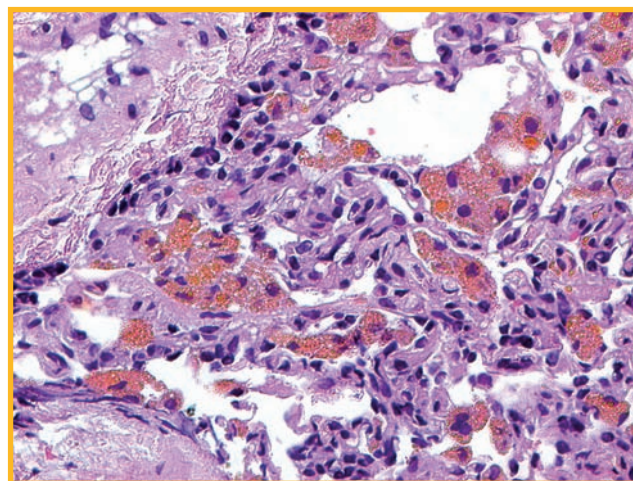


Рис. 4. Трансбронхиальная биопсия легкого; окраска гематоксилином / еозином; $\times 400$. В просвете щелевидных альвеол видны скопления альвеолярных макрофагов с коричневыми зернами гемосидерина в цитоплазме. Межальвеолярные перегородки незначительно утолщены, содержат избыточное количество лимфоцитов, гистиоцитов, фибробластов с редукцией капиллярного русла

Figure 4. Transbronchial lung biopsy. Hematoxylin-eosin stain; $\times 400$. Clusters of alveolar macrophages with brown hemosiderin grains in the cytoplasm are visible in the lumen of the slit-like alveoli. The interalveolar septa are slightly thickened and contain an excessive number of lymphocytes, histiocytes, fibroblasts with reduction of the capillary bed

чались другие причины вторичного гемосидероза легких, включая синдром Гудпасчера (антитела к гломерулярной базальной мембране – отрицательные), системные васкулиты, онкопатология и другие иммунологические нарушения, целиакия, патология сердечно-сосудистой системы. Исключен иной возможный генез анемии (уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты – в норме). Выполнена трепанобиопсия костной ткани, патологии не выявлено. Проведенный объем исследований позволил диагностировать ИГЛ. Продолжена терапия сГКС: метипред 16 мг в сутки в течение 6 мес., мальтофер 100 мг – курс 3 мес. Клинико-лабораторная картина стабилизировалась. Повысились уровень гемоглобина до 103 г / л, количество эритроцитов до $4,75 \times 10^{12}$ / л.

Через 6 мес. при снижении дозы ГКС у девочки появились жалобы на слабость, головную боль, повышенную утомляемость, одышку. При повторной госпитализации – выраженная бледность кожных покровов, по данным клинического анализа крови – гемоглобин 56 г / л, симптомы Иценко–Кушинга. По данным КТ легких вновь выявлено увеличение объема и интенсивности патологических изменений в обоих легких (рис. 6А).

Учитывая отрицательную клинико-лабораторную динамику, проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном 25 мг / кг 1 раз в сутки с переходом на преднизолон *per os* 1 мг / кг. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика, по данным КТ легких объем и выраженность изменений существенно уменьшились, хотя и сохранялись очаги «матового стекла», расположенные преимущественно в периферических отделах легких (см. рис. 6В). При последнем исследовании патологических участков в легочной ткани не выявлено (см. рис. 6С). В связи с развитием тяжелого обострения и нежелательных явлений гормонотерапии инициирована терапия азатиоприном 100 мг в сутки. Достигнут и сохраняется клинико-рентгенологический контроль над заболеванием в течение 1 года.

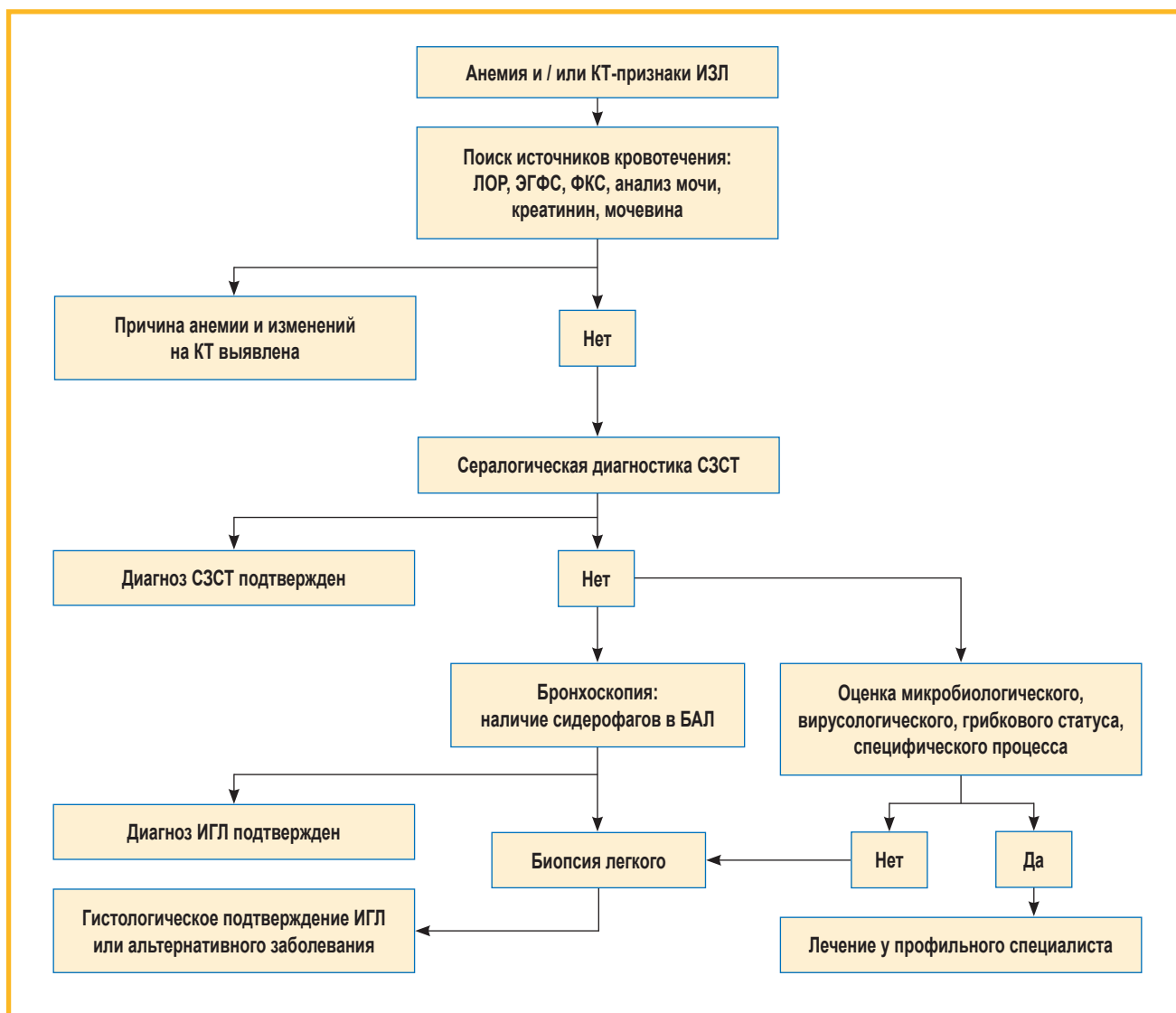


Рис. 5. Алгоритм диагностики идиопатического гемосидероза легких

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ЛОР – ларингооторинологическое обследование; ЭГФС – эзофагогастродуоденоскопия; ФКС – фиброколоноскопия; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ИГЛ – идиопатический гемосидероз легких.

Figure 5. Algorithm for the diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis

Обсуждение

ИГЛ относится к группе орфанных заболеваний и является редкой причиной диффузного альвеолярного кровоизлияния с дебютом заболевания в детском возрасте. Предполагаемая частота развития ИГЛ у детей составляет 0,24–1,23 : 1 000 000, при этом уровень смертности достигает 50 %. В медицинской литературе описано только около 500 случаев этого заболевания [2–6].

Этиология гемосидероза легких до сих пор остается неясной. Существует множество теорий возникновения ИГЛ. На сегодняшний день в литературе описано несколько этиологических гипотез: аллергическая, иммунологическая, аутоиммунная, генетическая, метаболическая, врожденный дефект эластических волокон стенок сосудов малого круга [5, 7].

Аллергическая гипотеза основана на частой связи между ИГЛ и аллергией на белок коровьего молока [8].

Описаны семейные случаи ИГЛ, что привело к обсуждению генетической теории, но ни один ген до сих пор не идентифицирован [5, 7]. Изучается связь ИГЛ с синдромом Дауна, учитывая частую встречаемость ИГЛ при трисомии 21-й хромосомы [7]. Обсуждается иммуноаллергический характер ИГЛ, при котором под влиянием определенного сенсибилизирующего фактора происходит выработка аутоантител к компонентам альвеол и сосудов микроциркуляторного русла. Образующиеся иммунные комплексы поражают стенки легочных капилляров, вызывая их деструкцию и облегчая экстравазацию через поврежденные сосуды в легочную паренхиму и просвет альвеол [9, 10]. Рассматривается этиологическая роль инфекции, поскольку нередко случаи развития ИГЛ после перенесенного коклюша, кори, острых респираторных заболеваний, пневмонии. Согласно метаболической теории развития гемосидероза, повышенный гемолиз эритроцитов происходит из-за нарушения функции

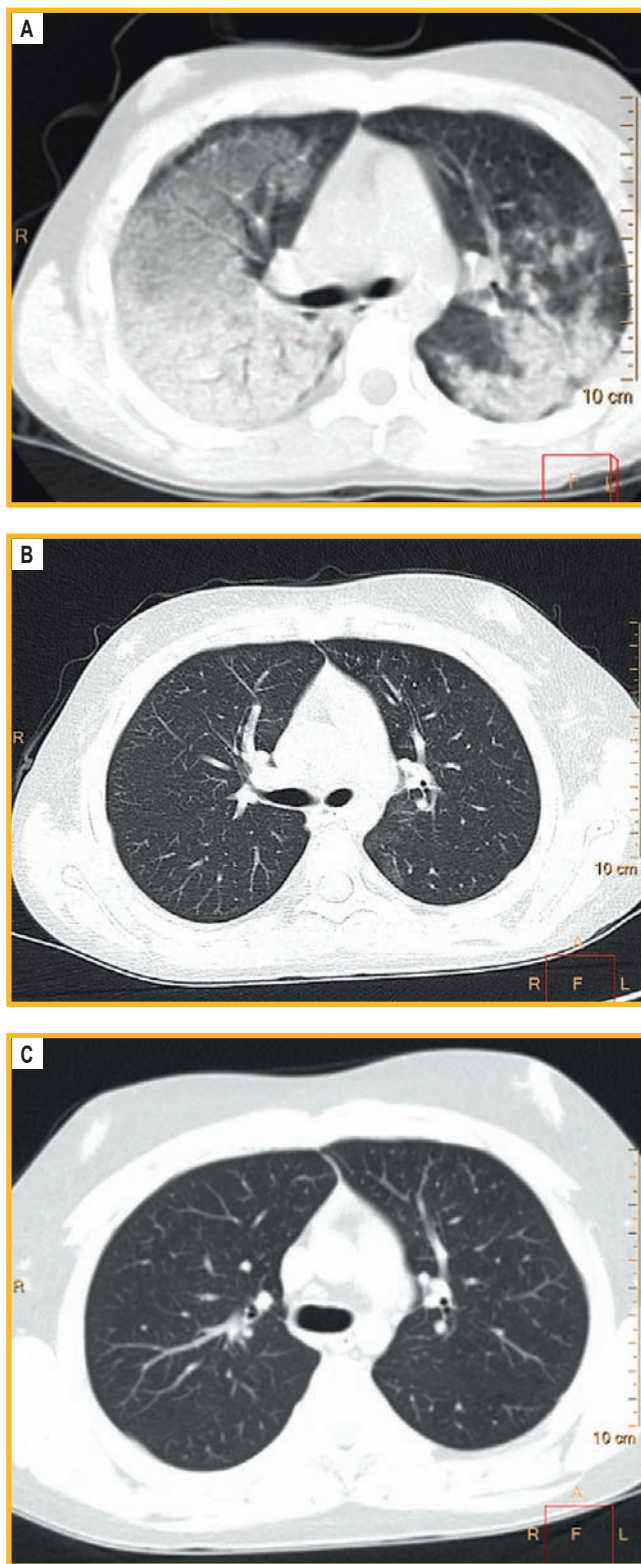


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография легких в динамике: А – первоначально выраженные альвеолярно-интерстициальные участки уплотнения легочной ткани; В – в динамике объем и интенсивность альвеолярно-интерстициальных изменений значительно уменьшился, сохраняются в виде небольших участков уплотнения по типу «матового стекла» в S6 левого легкого; С – восстановление структуры легочной паренхимы

Figure 6. Multispiral computed tomography of the lungs over time: A – the initial manifestations of alveolar-interstitial areas of the lung tissue compaction; B – over time, the volume and intensity of alveolar-interstitial changes have significantly decreased, with remaining small areas of “ground glass” compaction in S6 of the left lung; C – restoration of the structure of the lung parenchyma

селезенки и неспособности печени «перерабатывать» железо, которое освободилось после разрушения эритроцита.

Одной из популярных и достоверных теорий развития ИГЛ является врожденный дефект эластических волокон стенок сосудов малого круга [9]. В этом случае возникает истончение и дилатация капилляров, что способствует выраженному стазу крови и протеканию эритроцитов и приводит к легочным микрокровоизлияниям.

Самой убедительной является аутоиммунная теория. Наибольшее число исследований демонстрируют аутоиммунный вклад в развитие ИГЛ [7]. Многие пациенты с гемосидерозом имеют аутоиммунные антитела уже в начале заболевания, у некоторых они обнаруживаются спустя какое-то время. Наиболее часто встречаемые, по данным научных обзоров, аутоиммунные антитела – антитела к гладким мышцам – обнаружены у 50 % обследованных больных; антинуклеарные антитела – у 45 % пациентов, антитела к цитоплазме нейтрофилов – у 40 % [7]. ИГЛ часто ассоциируется с такой аутоиммунной патологией, как целиакия. Эта ассоциация известна как синдром Лейна–Гамильтона [11]. В настоящее время скрининг на целиакию является обязательным исследованием при подозрении на ИГЛ [11].

Все теории развития ИГЛ сходятся в том, что альвеолярное кровоизлияние развивается из-за повреждения базальной мембраны альвеолярного капилляра, что является основной причиной кровоизлияния в альвеолы. После однократного кровоизлияния альвеолярные макрофаги превращают железо гемоглобина в гемосидерин в течение 48–72 ч. Гемосидерин-содержащие макрофаги (siderофаги) находятся в ткани легкого до 8 нед. Из-за пропитывания солями железа стенки сосудов истончаются, эластическая ткань легкого разрушается. Железо, освободившееся в процессе распада эритроцитов, включается в состав гемосидерина, который поглощается альвеолярными макрофагами и в избытке откладывается в просвете альвеол, бронхов и строме легких. Эти макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, которые вызывают хроническое воспаление и интерстициальный фиброз легких. Зоны отложения гемосидерина похожи на мелкие узелки, разбросанные от центра легких к периферии [10].

Клиническая картина ИГЛ у детей встречается в основном в виде острой формы с высоким риском развития летального исхода, в то время как у взрослых заболевание чаще имеет хроническое течение. В большинстве случаев ИГЛ проявляется классической триадой признаков – кровохарканьем, диффузными легочными инфильтратами и железодефицитной анемией; у части пациентов развивается ДН в покое или при физической нагрузке. Кровохарканье может быть представлено как единичным эпизодом, так и легочным кровотечением.

Клиническая картина идиопатического гемосидероза легких у детей включает в себя повторяющиеся приступы одышки и кашля, изначально чаще всего непродуктивного. На более поздних сроках развивается

кровохарканье. Единственными симптомами у детей могут быть отставание в физическом развитии и железододефицитная анемия [2–5]. Характерными рентгенологическими признаками является симметричное поражение легких – диффузные, плотные, пятнистые, сетевидные затемнения в легких, главным образом, в средних и нижних отделах [2–6]. При длительном течении заболевания (2–3 года) у детей отмечаются отставание в массе тела и росте, деформация грудной клетки и пальцев («барабанные палочки»), развивается правожелудочковая недостаточность, проявляется хроническая легочная недостаточность [12]. По данным клинического анализа крови характерно наличие гипохромной микроцитарной анемии, чаще средней и тяжелой степени. При биохимическом анализе крови выявляются нормальный или повышенный уровень ферритина, повышенная общая железосвязывающая способность сыворотки крови, низкий уровень железа сыворотки [13].

Рентгенологическая картина вариабельна: от понижения прозрачности легочных полей, появления минимальных инфильтратов, напоминающих таковые при пневмонии, до возникновения крупных инфильтратоподобных теней со вторичными ателектазами, эмфиземой [2–6]. Характерным является внезапное появление и исчезновение рентгенологических признаков. Стандартом диагностики считается проведение КТ легких, при которой выявляются диффузные интерстициальные изменения по типу «матового стекла», могут быть субплевральные кисты, утолщение междольковых перегородок, «сотовое легкое» и тракционные бронхоэктазы [10, 12].

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) чаще встречаются рестриктивные нарушения, однако примерно у 50 % пациентов показатели ФВД – в норме. Важными методами диагностики являются бронхоскопия и исследование БАЛ, при которых обнаруживаются сидерофаги. Сидерофаги присутствуют в мокроте или трахеальном аспирате, в ряде случаев – в промывных водах желудка. Окончательный диагноз ИГЛ требует гистопатологического анализа – биопсии легкого, что является «золотым стандартом» [14]. Однако по данным литературы, биопсия выполнялась только у 51,9 % детей [5, 6]. Образцы легочной ткани могут быть получены с помощью трансбронхиальной биопсии легкого, трансбронхиальной криобиопсии или хирургической биопсии легкого [14, 15]. Трансбронхиальная биопсия является наименее инвазивной и может выполняться одновременно с получением БАЛ. Видеоторакоскопический метод и открытая биопсия легкого являются наиболее достоверными методами диагностики. Видеоторакоскопический метод предпочтительнее открытой биопсии и связан с меньшей заболеваемостью и смертностью пациентов [16].

Диагноз ИГЛ – это диагноз исключения, требующий тщательного анализа и поиска других причин первичного или вторичного гемосидероза легких. Дифференциальная диагностика ИГЛ проводится с легочными васкулитами / капилляритами (гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, системная

Таблица
Рекомендуемое лечение идиопатического гемосидероза легких (адаптировано из [5])
Table
Recommended treatment for idiopathic pulmonary hemosiderosis (adapted from [5])

Симптомы заболевания	Лечение
Острая ДН, при которой требуется ИВЛ	Метилпреднизолон 500–2 000 мг в сутки в течение 3–5 дней, затем – преднизолон 0,5–1 мг / кг в сутки
Острая ДН, без ИВЛ	Преднизолон 0,5–0,75 мг / кг в сутки, максимальная доза – 60 мг в сутки. Если отмечаются хороший контроль над симптомами и рентгенологическое улучшение в течение 4–8 нед. – снизить дозу на 5 мг через 1 нед., пока не будет достигнута доза 10–15 мг в сутки
Длительность терапии	12–18 мес., если пациент на терапии остается хорошо контролируемым
Другие виды терапии	Липостероид Гидроксихлорохин Азатиоприн Циклофосфамид 6-Меркаптопурин Метотрексат Ритуксимаб ИГКС Экстракорпоральная мембранная оксигенация при острой ДН Трансплантация легких

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шенлейн–Геноха и др.), коагулопатиями, гемохроматозом, карциноматозом, туберкулезом легких [17–19]. Также проводится дифференциальный диагноз с синдромом Гейнера (ИГЛ, связанный с повышенной чувствительностью к белку коровьего молока) [8]. Особенности терапии ИГЛ представлены в таблице.

При неэффективности консервативной терапии проводят спленэктомию, позволяющую существенно увеличить период ремиссии, снизить остроту кризов и повысить продолжительность жизни пациента. При неэффективности консервативной терапии рекомендована трансплантация легких.

Сложностью диагностики представленного клинического случая стало развитие дебюта ИГЛ в период эпидемии коронавирусной инфекции (COVID-19). Отмечены жалобы на повышение температуры, слабость, одышку; по данным КТ легких – двухсторонние интерстициальные изменения, характерные для поражения легких при COVID-19. У наблюдаемого ребенка не было характерной клинической триады симптомов гемосидероза – отсутствовало кровохарканье. В дебюте заболевания при объективном осмотре отмечались бледность, желтушность кожных покровов, по данным анализа крови – анемия тяжелой степени (гемо-

глобин – 41 г / л) – гипохромная железodefицитная с анизопойкилоцитозом в сочетании с симптомами ДН II степени и изменениями на КТ легких (диффузные изменения пневматизации по типу «матового стекла»). Учитывая эпидемиологическую ситуацию, назначенная терапия соответствовала клиническим рекомендациям лечения COVID-19. Назначение сГКС оказалось эффективным (клинически и рентгенологически), однако после их отмены у ребенка вновь возник эпизод диффузного альвеолярного кровотечения, развилась гемическая гипоксия. Указанные изменения в динамике в сочетании с симптомами тяжелой анемии и диффузными интерстициальными изменениями на КТ легких дали основание предполагать наличие ИГЛ. В процессе обследования были исключены другие возможные причины диффузного альвеолярного кровотечения: системные васкулиты с поражением легких, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), заболевания крови (коагулопатии, тромбоцитопении), тромбоэмболия легочной артерии, онкологические заболевания, целиакия, аллергия к белкам коровьего молока, ВИЧ-инфекция, первичные иммунодефициты. Анализ БАЛ позволил исключить бактериальную, грибковую, вирусную этиологию заболевания и туберкулез. Проведенная биопсия легких позволила визуализировать отложение гемосидерина и обнаружить гемосидерофаги в просвете альвеол и в межальвеолярных перегородках, т. е. установить патогномичный признак ИГЛ. Отсутствие кровохарканья, особенно на начальном этапе заболевания, наблюдали и другие исследователи [18]. Отмечено, что кровохарканье встречается у детей в < 50 % случаев [19, 20].

На фоне проводимой терапии высокими дозами сГКС удалось достичь контроля над симптомами заболевания. При отмене преднизолона отмечались рецидивы заболевания с классической клинико-лабораторной и рентгенологической симптоматикой. Длительная терапия сГКС у ребенка стала причиной стероидотоксичности, в связи с этим дозы сГКС снижались, что привело к рецидиву заболевания и иницированию цитостатической терапии азотиapiном в дозе 2 мг / кг, при которой течение заболевания стабилизировалось.

Заключение

Таким образом, при возникновении жалоб на кашель, лихорадку, даже при отсутствии кровохарканья, железodefицитной анемии, характерной картины на КТ легких (интерстициальные изменения по типу «матового стекла»), и при хорошем клиническом ответе на терапию сГКС необходимо исключить диагноз ИГЛ. Однако у пациентов изменения на КТ легких могут быть сходными при многих интерстициальных заболеваниях, включая поражение легких при COVID-19, что требует проведения биопсии легких для морфологического подтверждения диагноза. Ранняя диагностика ИГЛ позволит улучшить качество жизни и увеличить выживаемость таких пациентов.

Литература

1. Кузнецова А.А., Пахомова А.А., Петрова С.И., Пешехонова Ю.В. Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев. *Педиатр.* 2016; 7 (2): 170–175. DOI: 10.17816/PED72170-175.
2. Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р. и др. Идиопатический гемосидероз легочной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021; 66: (5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222.
3. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В., Клиточенко Г.В. Идиопатический гемосидероз легких в детском возрасте (клинические случаи). *Онкогематология.* 2022; 17 (1): 82–86. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86.
4. Deutsch G.H., Young L.R., Detering R.R. et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (11): 1120–1128. DOI: 10.1164/rccm.200703-393oc.
5. Saha B. K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a state of the art review. *Respir. Med.* 2021; 176: 106234. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106234.
6. Zhang Y., Luo F., Wang N. et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (1): 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652.
7. Taytard J., Nathan N., de Blic J. et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare(®) cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 161–168. DOI: 10.1186/1750-1172-8-161.
8. Moissidis I., Chaidaroon D., Vichyanond P., Bahna S.L. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (6): 545–552. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00291.x.
9. Clement A., Nathan N., Epaud R. et al. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22.
10. Eldem I., Ileri T., Ince E. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis with allergic asthma diagnosis in a pediatric patient. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015; 37 (7): e435–437. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000412.
11. Tryfon S., Papadopoulou E., Psarros G. et al. Celiac disease and idiopathic pulmonary hemosiderosis: a literature review of the Lane – Hamilton syndrome. *Postgrad. Med.* 2022; 134 (8): 732–742. DOI: 10.1080/00325481.2022.210912.
12. Bakalli I., Kota L., Sala D. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis – a diagnostic challenge. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40: 35–39. DOI: 10.1186/1824-7288-40-35.
13. Siu K.K., Li R., Lam S.Y. Unexplained childhood anaemia: idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Hong Kong Med. J.* 2015; 21 (2): 172–174. DOI: 10.12809/hkmj144237.
14. Kania A., Misiaszek M., Vařáková M. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis: a case report. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (7): 3195–3201. DOI: 10.21037/jtd.2019.07.17.
15. Sharp C., McCabe M., Adamali H., Medford A.R. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease – a systematic review and cost analysis. *QJM.* 2017; 110 (4): 207–214. DOI: 10.1093/qjmed/hcw142.
16. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C. et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration.* 2018; 95 (3): 188–200. DOI: 10.1159/000484055.
17. Zhang Y., Luo F., Wang N. et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (1): 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652.
18. AlJassmi A.M. Autoimmunity and delayed diagnosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2020; 42 (4): e240–243. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001513.
19. Noronha N., Ramalho P., Barreira R. et al. Severe iron-deficiency anemia as initial manifestation of pulmonary hemosiderosis in a child. *Einstein (Sao Paulo).* 2018; 16 (4): eRC4505. DOI: 10.31744/einstein_journal/2018RC4505.
20. Castellazzi L., Patria M.F., Frati G. et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42 (1): 86. DOI: 10.1186/s13052-016-0296-x.

Поступила: 15.01.24

Принята к печати: 09.11.24

References

- Kuznetsova A.A., Pakhomova A.A., Petrova S.I., Peshekhonova Yu.V. [Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy]. *Pediatr.* 2016; 7 (2): 170–175. DOI: 10.17816/PED72170-175 (in Russian).
- Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R. et al. [Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66 (5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222 (in Russian).
- Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V., Klitochenko G.V. [Idiopathic pulmonary hemosiderosis in childhood (clinical cases)]. *Onkogematologiya.* 2022; 17 (1): 82–86. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-82-86 (in Russian).
- Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R. et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (11): 1120–1128. DOI: 10.1164/rccm.200703-393oc.
- Saha B. K. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a state of the art review. *Respir. Med.* 2021; 176: 106234. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106234.
- Zhang Y., Luo F., Wang N. et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (1): 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652.
- Taytard J., Nathan N., de Blic J. et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 161–168. DOI: 10.1186/1750-1172-8-161.
- Moissidis I., Chaidaroon D., Vichyanond P., Bahna S.L. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16 (6): 545–552. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00291.x.
- Clement A., Nathan N., Epaud R. et al. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22.
- Eldem I., Ileri T., Ince E. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis with allergic asthma diagnosis in a pediatric patient. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015; 37 (7): e435–437. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000412.
- Tryfon S., Papadopoulou E., Psarros G. et al. Celiac disease and idiopathic pulmonary hemosiderosis: a literature review of the Lane – Hamilton syndrome. *Postgrad. Med.* 2022; 134 (8): 732–742. DOI: 10.1080/00325481.2022.210912.
- Bakalli I., Kota L., Sala D. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis – a diagnostic challenge. *Ital. J. Pediatr.* 2014; 40: 35–39. DOI: 10.1186/1824-7288-40-35.
- Siu K.K., Li R., Lam S.Y. Unexplained childhood anaemia: idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Hong Kong Med. J.* 2015; 21 (2): 172–174. DOI: 10.12809/hkmj144237.
- Kania A., Misiaszek M., Vašáková M. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis: a case report. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (7): 3195–3201. DOI: 10.21037/jtd.2019.07.17.
- Sharp C., McCabe M., Adamali H., Medford A.R. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease – a systematic review and cost analysis. *QJM.* 2017; 110 (4): 207–214. DOI: 10.1093/qjmed/hcw142.
- Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C. et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: Expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration.* 2018; 95 (3): 188–200. DOI: 10.1159/000484055.
- Zhang Y., Luo F., Wang N. et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J. Int. Med. Res.* 2019; 47 (1): 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652.
- AlJassmi A.M. Autoimmunity and delayed diagnosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2020; 42 (4): e240–243. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001513.
- Noronha N., Ramalho P., Barreira R. et al. Severe iron-deficiency anemia as initial manifestation of pulmonary hemosiderosis in a child. *Einstein (Sao Paulo).* 2018; 16 (4): eRC4505. DOI: 10.31744/einstein_journal/2018RC4505.
- Castellazzi L., Patria M.F., Frati G. et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42 (1): 86. DOI: 10.1186/s13052-016-0296-x.

Received: January 15, 2024

Accepted for publication: November 09, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кузнецова Алла Александровна – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>)
Alla A. Kuznetsova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>)

Петрова Светлана Ивановна – к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: DMSvetlana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>)
Sveylana I. Petrova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: DMSvetlana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>)

Дубко Маргарита Федоровна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-12; e-mail: mf-dubko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>)
Margarita F. Dubko, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-12; e-mail: mf-dubko@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>)

Графская Ирина Ивановна – педиатр, врач-пульмонолог педиатрического отделения № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: irgrafs@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-0044>)
Irina I. Grafskaya, Pediatrician, Pulmonologist, Pediatric Department No.2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: irgrafs@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1472-0044>)

Соломатина Наталья Михайловна – педиатр, врач-пульмонолог педиатрического отделения № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: tatasolo@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2779-3479>)
Natalya M. Solomatina, Pediatrician, Pulmonologist, Pediatric Department No.2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: tatasolo@icloud.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2779-3479>)

Буковская Анастасия Александровна – клинический ординатор кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России; тел.: (911) 766-88-28; e-mail: nastya_bukva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3596-8275>)
Anastasiya A. Bukovskaya, Clinical Resident, Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (911) 766-88-28; e-mail: nastya_bukva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3596-8275>)

Позднякова Ольга Федоровна — к. м. н., доцент кафедры медицинской биофизики и физики, врач-рентгенолог отделения функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-53-92; e-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6977-757X>)

Olga F. Pozdnyakova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Medical Biophysics and Physics, Radiologist, Department of Functional and Radiation Diagnostics with Computer Tomography Rooms, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-53-92; e-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6977-757X>)

Красногорская Ольга Леонидовна — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д.Лохова, заведующая патологоанатомическим отделением клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-74; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>)

Olga L. Krasnogorskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course in Forensic Medicine named after Professor D.D.Lokhov, Head of the Pathological Anatomy Department of the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-74; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>)

Федотова Елена Павловна — доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени Д.Д.Лохова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-74; e-mail: Kris6060@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>)

Elena P. Fedotova, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine named after Professor D.D.Lokhov, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-74; e-mail: Kris6060@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>)

Клюхина Юлия Борисовна — к. м. н., главный внештатный детский пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, ассистент кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 295-14-04; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN-код: 1028-4910; Author ID: 908122; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

Yulia B. Klyukhina, Candidate of Medicine, Chief Freelance Pediatric Pulmonologist of the Health Committee of Saint Petersburg, Assistant, Department of Children’s Diseases named after Professor I.M.Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 295-14-04; e-mail: julich74@mail.ru (SPIN: 1028-4910; Author ID: 908122; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8436>)

Куропатенко Мария Валентиновна — к. м. н., доцент, сотрудник кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова факультета

послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии биоуправления отдела экологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (812) 234-09-25; e-mail: kuropatenko.mv@iemspb.ru (Scopus ID: 57222538102; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-9412>)

Mariya V. Kuropatenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Fellow Worker of the Department of Children’s Diseases named after Professor I.M.Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Biofeedback Physiology, Department of Ecological Physiology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (812) 234-09-25; e-mail: kuropatenko.mv@iemspb.ru (Scopus ID: 57222538102; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-9412>)

Пешехонова Юлия Владимировна — к. м. н., заведующая педиатрическим отделением № 2 клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-72; e-mail: peshekhonova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-261X>)

Yulia V. Peshekhonova, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Department No.2, Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-72; e-mail: peshekhonova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5942-261X>)

Желенина Людмила Александровна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 295-14-04; e-mail: jelenina@mail.ru (Author ID: 108976; SPIN-код: 3893-1637; Scopus ID: 6505996764; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8474-5154>)

Liudmila A. Zhelenina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Children’s Diseases named after Professor I.M.Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 295-14-04; e-mail: jelenina@mail.ru (Author ID: 108976; SPIN: 3893-1637; Scopus ID: 6505996764; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8474-5154>)

Костик Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 416-52-12; e-mail: kostik.popov.97@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>)

Mikhail M. Kostik, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 416-52-12; e-mail: kostik.popov.97@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>)

Участие авторов

Кузнецова А.А. — консультирование ребенка, написание текста рукописи, обсуждение, редактирование текста рукописи
Петрова С.И. — консультирование ребенка, написание текста рукописи, обсуждение
Дубко М.Ф. — консультирование ребенка, написание текста рукописи, обсуждение
Графская И.И. — наблюдение ребенка из описываемого клинического случая
Соломатина Н.М. — наблюдение ребенка из описываемого клинического случая
Буковская А.А. — наблюдение ребенка из описываемого клинического случая, поисково-аналитическая работа с литературой
Позднякова О.Ф. — описание рентгенограмм, КТ-снимков
Федотова Е.П. — описание биопсии легких, написание и редактирование текста рукописи
Красногорская О.Л. — описание биопсии легких
Клюхина Ю.Б. — консультирование ребенка из описываемого клинического случая
Куропатенко М.В. — оформление алгоритма диагностики ИГЛ, подготовка текста статьи и оформление финальной версии статьи
Пешехонова Ю.В. — консультирование и наблюдения ребенка из описываемого клинического случая
Желенина Л.А. — перевод, редактирование текста рукописи статьи
Костик М.М. — консультирование ребенка из описываемого клинического случая; редактирование текста рукописи статьи
 Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, подтвердили согласие и ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kuznetsova A.A. — consulting the child whose case was presented, writing the text of the manuscript, discussion, the manuscript text editing
Petrova S.I. — consulting the child whose case was presented, writing the text of the manuscript, discussion
Dubko M.F. — consulting the child whose case was presented, writing the text of the manuscript, discussion
Grafskaya I.I. — observation of the child whose case was presented
Solomatina N.M. — observation of the child whose case was presented
Bukovskaya A.A. — observation of the child whose case was presented, literature search and analysis
Pozdnyakova O.F. — interpretation of the X-rays and CT scans
Fedotova E.P. — reporting of the lung biopsy, writing and editing the text of the manuscript
Krasnogorskaya O.L. — reporting of the lung biopsy, writing and editing the text of the manuscript
Klyukhina Y.B. — consulting the child whose case was presented
Kuropatenko M.V. — design of the IPH diagnostic algorithm, preparation of the manuscript text and the final version of the article
Peshekhonova Y.V. — consulting and observation of the child whose case was presented
Zhelenina L.A. — translation and editing of the manuscript text
Kostik M.M. — consulting the child whose case was presented, the manuscript text editing
 All authors read and approved the final version before publication, confirmed their consent and responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ганглионейрома правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10-11: клиническое наблюдение

Н.А.Белых¹, А.В.Захарова², Ю.С.Кучерявенкова¹, И.В.Пизнюр¹ ✉, Е.В.Стежкина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

² Городское бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства», Детская поликлиника № 2: 140014, Россия, Московская обл., Люберцы, Октябрьский проспект, 338А

Резюме

Ганглионейрома (ГН) – редкая опухоль, происходящая из нервного гребня. ГН имеет доброкачественный профиль, в отличие от других нейробластических опухолей (нейробластома, ганглионевробластома). ГН могут быть обнаружены везде, где расположены вегетативные ганглии, в основном в области брюшной полости, малого таза, в надпочечниках, органах средостения и грудной клетки (ОГК), позвоночника у детей. Как правило, ГН диагностируется в 7-летнем возрасте, чаще встречаются у лиц женского пола по сравнению с мужским (соотношение примерно 3 : 2). Заболевание протекает бессимптомно или проявляется местными компрессионными эффектами; редко отмечаются неспецифические жалобы на боли в животе или артериальную гипертензию, связанные с гиперсекрецией адреналина, норадреналина, дофамина. **Целью** исследования явилось описание клинического наблюдения ГН правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10-11 у ребенка в возрасте 6 лет. Обсуждаются вопросы манифестации, диагностики, дифференциальной диагностики, осложнений и лечения ГН. **Заключение.** ГН ОГК имеет благоприятный прогноз после полной резекции даже при инфильтрации спинномозгового канала. Резекция может быть затруднена в случае массивных размеров и вовлечения сосудистой оболочки, поэтому следует тщательно оценивать пользу и риск полной резекции. Таким образом, особенно с учетом представленного клинического наблюдения ГН правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10-11 у ребенка 6 лет являлось длительное бессимптомное течение заболевания. Несмотря на то, что подтвержденный диагноз был установлен при гистопатологическом исследовании, по данным предоперационных визуализационных исследований, которые помогают определить локализацию, оценить характеристики массы и выбрать подходящие варианты лечения.

Ключевые слова: дети, опухоли симпатической нервной системы, ганглионейрома.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. От пациента и законных представителей ребенка получено разрешение на публикацию данного клинического наблюдения, результатов обследования и лечения.

© Белых Н.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Белых Н.А., Захарова А.В., Кучерявенкова Ю.С., Пизнюр И.В., Стежкина Е.В. Ганглионейрома правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10-11: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 894–901. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-894-901

Ganglioneuroma of the right hemithorax with local intradural spread at the TH10-11 level: a clinical case

Natal'ya A. Belykh¹, Anastasia V. Zakharova A.V.², Julia S. Kucheryavenko¹, Inna V. Piznyur¹ ✉, Elena V. Styazhkina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional “Ryazan State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovoltnaya 9, Ryazan, 390026, Russia

² City Budgetary Institution of the Moscow region “Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection”, Children’s Polyclinic No.2, Healthcare Ministry of the Moscow region: Oktyabr’skiy prospekt 338A, Lyubertsy, Moscow region, 140014, Russia

Abstract

Ganglioneuroma is a rare tumor originating from the neural crest, has a benign profile unlike other neuroblastic tumors (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma). Ganglioneuromas can be found wherever the vegetative ganglia are located, mainly in the abdominal cavity, pelvis, adrenal glands, mediastinal organs, chest, and spine in children. Ganglioneuroma is usually diagnosed at the age of 7 and is more common in women than in men, with a ratio of about 3 : 2. The disease is asymptomatic or manifests itself with local compression effects; rarely there are nonspecific complaints of abdominal pain or hypertension associated with hypersecretion of adrenaline, norepinephrine, dopamine. **The aim** of the study was to describe a clinical case of ganglioneuroma of the right hemithorax with local intradural spread at the level of TH10-11 in a 6-year-old child. The aspects of manifestation, diagnosis, differential diagnosis, complications, and treatment of ganglioneuromas are discussed. **Conclusion.** Chest ganglioneuroma has a favorable prognosis after complete resection, even with infiltration of the spinal canal. Resection may be difficult in the case of massive dimensions and involvement of the vascular membrane. Therefore, the benefits and risks of complete resection should be carefully

evaluated. Thus, a feature of the presented clinical case of ganglioneuroma of the right hemithorax with local intradural spread at the level of TН10-11 in a 6-year-old child was its long-term asymptomatic course. Despite the fact that the diagnosis was confirmed histologically, preoperative imaging helped localize and characterize the mass and select the appropriate treatment options.

Key words: children, tumors of the sympathetic nervous system, ganglioneuroma.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Ethical review. Permission has been obtained from the patient and the child's legal representatives to publish this clinical case, the results of the examination and treatment.

© Belykh N.A. et al., 2025

For citation: Belykh N.A., Zakharova A.V., Kucheryavenko Ju.S., Pisnyur I.V., Styazhkina E.V. Ganglioneuroma of the right hemithorax with local intradural spread at the TН10-11 level: a clinical case. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 894–901 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-894-901

Опухоли симпатической нервной системы являются наиболее частыми экстракраниальными солидными опухолями у детей. Гистологически, в зависимости от степени созревания и дифференцировки, опухоли симпатической нервной системы подразделяются на нейробластому, ганглионейробластому и ганглионейрому (ГН) [1].

ГН — крайне редкая опухоль, встречающаяся в 1 случае на 1 000 000, это медленно растущая доброкачественная опухоль, которая может возникать из шванновских клеток, ганглиозных клеток, нейрональных (0,1–0,5 % нейрогенных опухолей) или фиброзных тканей. Впервые ГН описана *W.Loretz* (1870) [2]. Опухоль чаще всего наблюдается в педиатрической популяции, около 60 % от общего числа выявленных случаев приходится на возраст до 20 лет. Средний возраст на момент установления диагноза составляет примерно 7 лет. ГН могут возникать в любом месте вегетативных ганглиозных клеток периферической нервной системы, чаще всего — в заднем средостении и забрюшинном пространстве. Однако из-за их медленного роста ГН могут достигать больших размеров [3]. Как правило, ГН чаще встречаются у лиц женского пола по сравнению с мужским (соотношение примерно 3 : 2). Поскольку эта опухоль обычно проявляется компрессионными симптомами, существует естественный предел ее размера, определяемый доступным пространством в полости тела. По литературным данным, диаметр самой большой резецированной ГН, которая располагалась в грудной клетке 42-летнего пациента, составлял около 23 см. ГН локализуются чаще всего в заднем средостении (41,5 %), забрюшинно (37,5 %), в надпочечниках (21 %), на шее (8 %), заглочном пространстве, реже — в турецком седле, иногда могут локализовываться в нетипичных местах, включая шейный, поясничный или крестцовый отделы позвоночника. Около 10 % ГН поражают спинномозговой канал [4, 5].

ГН — это медленно растущие, хорошо дифференцированные опухоли вегетативной нервной системы; как правило, заболевание протекает бессимптомно. Благодаря своему анатомическому расположению ГН иногда могут расти по направлению к дорсальному спинномозговому каналу через отверстие соединения, приобретая морфологию в виде песочных часов. В этих случаях интраканальная часть опухоли остается экстрадуральной, интрадуральное вовлечение встречается очень редко. Напротив, шейный отдел

позвоночника редко поражается этим типом новообразования, вероятно, из-за меньшего количества симпатических узлов на этом уровне [6].

ГН состоит из зрелых ганглиозных клеток, шванновских клеток, нервных волокон и слизистого матрикса. Микроскопической особенностью ГН является наличие зрелых ганглиозных клеток, которые могут быть обнаружены по обильной и зернистой эозинфильной цитоплазме, крупным ядрам и выступающим ядрышкам. Шваннова строма идентифицируется по удлиненным однородным ядрам и плохо выраженной цитоплазме. ГН не имеет незрелых элементов (нейробластов), атипии, митотических фигур, промежуточных клеток или некроза, напротив, при наличии этих особенностей она исключается. ГН может быть обнаружена в любом месте симпатической цепи, но наиболее распространенными местами ее локализации являются заднее средостение, надпочечники, забрюшинное пространство и т. д. Эта опухоль чаще встречается у детей в возрасте 5–7 лет, прогноз благоприятен даже в том случае, если полное удаление опухоли невозможно. Хирургическое вмешательство по-прежнему показано при ГН в связи с возможным местным прогрессированием опухоли и злокачественной трансформацией [7, 8].

ГН обычно распространяется на 3–5 позвонков, но из-за медленного роста и доброкачественной природы ГН может развиваться до массивных размеров [9–11]. Заболевание обычно протекает бессимптомно до тех пор, пока ГН не разрастется и начнет оказывать давление на соседние структуры, приводящее к одышке, кашлю, ощущению жара и синдрому Горнера. В некоторых случаях ГН средостения может распространяться в позвоночный канал, что приводит к неврологическим симптомам и безболезненной деформации позвоночника. ГН также может распространяться на нервный корешок, тем самым разрушая боковые и передние позвоночные элементы, что приводит к сколиозу и смещению прилегающих скелетных структур [8].

Показано, что все ГН экспрессируют транскрипционный фактор, ген GATA-связывающий белок-3 (GATA3), что позволяет предположить, что GATA3 является полезным маркером для ГН. Кроме того, в ГН рецептор тирозинкиназы *ERBB3* (рецептор-3 эпидермального фактора роста человека — *Human Epidermal Growth Factor receptor 3*) является одним из наиболее часто повышенных генов. По сравнению

с нейробластомами, ГН не проявляют амплификацию гена протоонкогенного белка N-мус (*N-myc proto-oncogene protein* – *MYCN*). С биологической точки зрения ГН являются доброкачественными опухолями, которые редко метастазируют или рецидивируют. Однако по данным исследования, метастазы в местные лимфатические узлы выявлены в 2 из 49 случаев, в мягкие ткани – в 1 случае [12].

Иногда ГН могут трансформироваться в злокачественные опухоли оболочки периферических нервов. Тем не менее прогноз после хирургической резекции ГН благоприятный, послеоперационная адъювантная химиотерапия не требуется. Хирургическим методом может быть открытая или лапароскопическая резекция опухоли. Лапароскопическая хирургия является идеальным хирургическим методом при ГН, поскольку менее травматична и пациенты быстрее восстанавливаются [12].

Компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография представляет собой «золотой стандарт» диагностики и оценки распространенности опухоли. Микроскопически ГН отличается от ганглионейробластомы и параганглиомы отсутствием митотических фигур, промежуточных клеток, нейробластов или некрозов, которые считаются функционирующими опухолями. Продемонстрирован нейроэндокринный потенциал ГН, который связан с их происхождением из симпатического нервного гребня, но большинство из них гормонально неактивны.

Отмечено также, что 39 % ГН обладают секреторной функцией. Повышенный уровень метанефрина, катехоламина, вазоактивного кишечного пептида, дофамина, кортизола, гомованилиновой или ванилилминдальной кислоты может быть потенциально обнаружен в крови или моче пациентов, особенно если поражены надпочечники. Указывается также на связь между диагностированной ГН и генетическими заболеваниями, такими как множественная эндокринная неоплазия 2-го типа или нейрофиброматоз 1-го или 2-го типа. Злокачественная дегенерация ГН встречается еще реже, причем наибольшая распространенность приходится на проникающие опухоли в спинномозговой канал через нервное отверстие с трансформацией в нейробластому [13].

Целью исследования явилось описание клинического случая ГН правого гемиторакса с локальным интрадуральным распространением на уровне ТН10–11 у ребенка в возрасте 6 лет.

Клиническое наблюдение

Пациентка Д., рожденная 27.05.18, этническая славянка. Девочка от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, у матери – роды первые, срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении – 2 660 г, длина тела – 49 см, окружность головы – 32 см, окружность груди – 30 см, оценка по шкале Апгар – 8 / 8 баллов. Ребенок выписан из роддома на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. Период новорожденности протекал без особенностей. Девочка росла и развивалась соответственно возрасту, находилась на грудном вскармливании до 6 мес., привита по календарю. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные

инфекции 2–3 раза в год. Аллергологический и генеалогический анамнез не отягощены.

15.03.24 девочка поступила в рентгенологическое отделение Городского бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) «Клинический противотуберкулезный диспансер» для дополнительного обследования после реакции Манту.

По данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК), выполненной в прямой проекции (от 15.03.24) и правой боковой проекции (от 18.03.24), в нижнемедиальном отделе правой половины грудной клетки (проекция С10) правого легкого обнаружено крупное овальное образование 90 × 50 мм гомогенной структуры, с четким контуром, нижним отделом заходящее ниже купола диафрагмы.

Легкие без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не усилен. Корни легких не расширены. Аорта не расширена. Сердце не увеличено. Куполы диафрагмы ровные, четкие. Синусы свободны. Заключение: вероятно, крупная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Легкие без очаговых и инфильтративных теней.

Назначено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, КТ ОГК.

По данным УЗИ органов брюшной полости от 25.03.24: справа от позвоночника, неопределенной локализации, возможно, забрюшинное расположение или в плевральной полости, распространяясь до подлопаточной области, определяется овальное неподвижное образование размерами до 75 × 59 × 55 мм с четкими ровными контурами, плотной капсулой, неоднородным внутренним содержимым с солидным гипэхогенным компонентом, единичными сосудистыми локусами в солидном компоненте (рис. 1).

Данные КТ ОГК без контрастирования от 26.03.24: паравертебрально справа, на уровне Th7–Th12 позвонков определяется объемное образование овальной, в форме песочных часов (частично пролабирует в позвоночный канал), с четкими контурами, распространяющееся из расширенного межпозвоночного отверстия на уровне сегмента Th10–Th11 справа, размерами 80 × 56 × 82 мм, плотностью до 32 НУ, неоднородной структуры за счет наличия очагов обызвествления. Образование распространяется в правую сторону грудной клетки на уровне нижней доли, широким основанием прилежит к костальной плевре и дорзальным отделам IX–XII ребер, с признаками остеосклероза кортикального слоя, прилежащего XI ребра и ремоделирования за счет атрофии от давления, без признаков деструкции костной ткани. Образование компримирует, оттесняет нижнюю долю правого легкого без признаков инвазии. Признаков скопления жидкости и газа в плевральной полости не отмечается.

КТ-картина паравертебрального новообразования на уровне Th7–Th12 позвонков справа, исходящего из межпозвоночного отверстия сегмента Th10–Th11 (вероятно, невринома?, нейрофиброма?, шваннома?). Частный компрессионный ателектаз нижней доли правого легкого. Очаговых и инфильтративных изменений легких не выявлено. Кальцинат S3 правого легкого размером 2 мм (рис. 2).

22.04.24 ребенок консультирован детским хирургом ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»). При осмотре: жалобы на наличие новообразования в правой плевральной полости грудной клетки. При объективном осмотре: область грудной клетки и ребра визуально не изменены. Дыхание слева проводится во всех отделах, справа – в нижнем отделе по паравертебральной линии не проводится, по среднеподмышечной – ослаблено. Одышки нет. Ось позвоночника – по средней линии, область спины не деформирована. Заключение детского

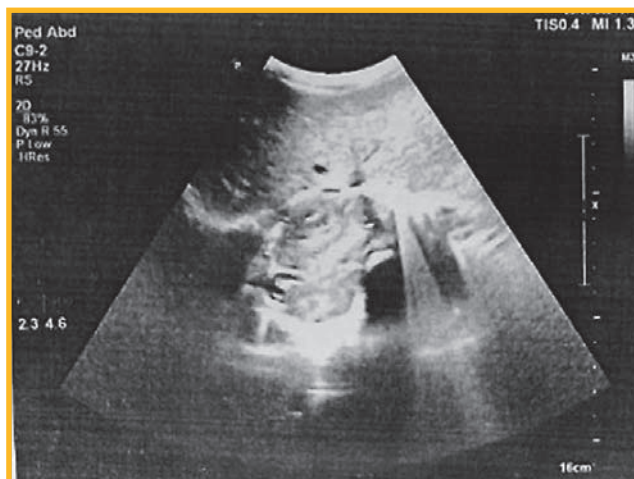
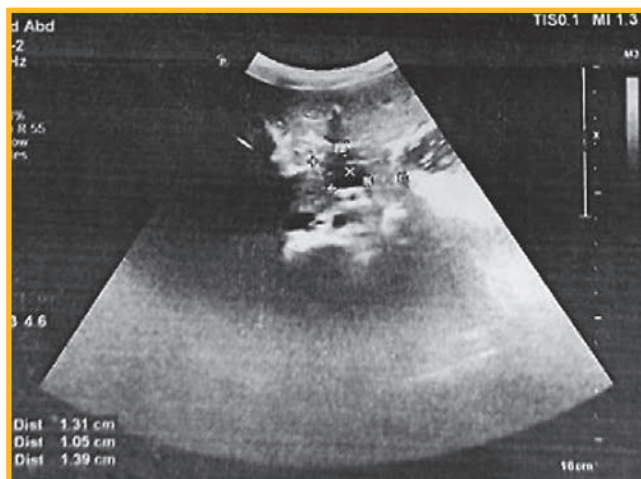


Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 25.03.24
Figure 1. Ultrasound examination of abdominal organs on March 25, 2024

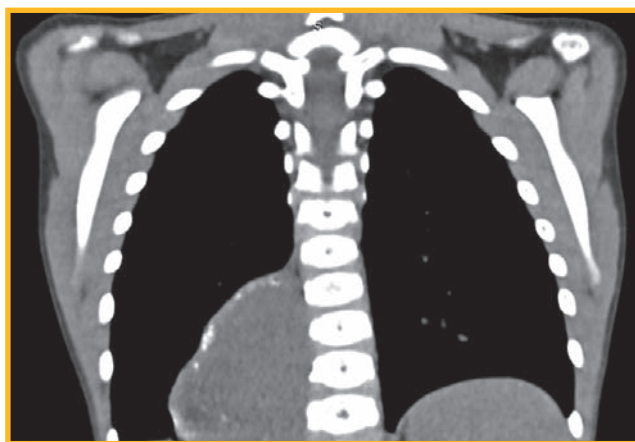
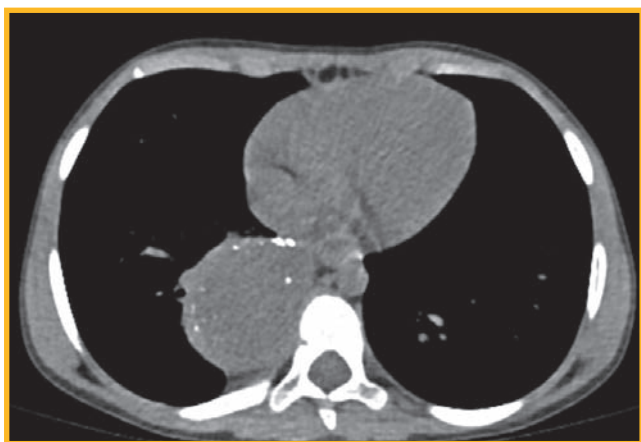


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки без контрастирования от 26.03.24
Figure 2. Computed tomography of the chest organs without contrast on March 26, 2024

хирурга: доброкачественное новообразование забрюшинного пространства, исходящее, вероятно, из позвоночного канала, с распространением в правый гемиторакс. Рекомендована консультация врача-онколога.

13.05.24 девочка консультирована детским онкологом ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ». Активных жалоб ребенок не предъявляет. При осмотре со стороны спины отмечается асимметрия лопаток: угол правой лопатки выше контрлатерального. При перкуссии в правых нижних отделах легких определяется значительное притупление звука.

Диагноз: ганглиевринома?, ганглионейробластома? паравертебральной области грудного отдела. С учетом дифференциального диагноза ганглиевринома / ганглионейробластома рекомендовано проведение МРТ ОГК с внутривенным контрастированием по месту жительства. Объем хирургического вмешательства будет определен после заключения МРТ.

19.05.24 ребенок поступил в торакальное хирургическое отделение ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» с диагнозом новообразование неопределенного или неизвестного характера соединительной и других мягких тканей.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание удовлетворительное. Конституция: нормостеническая (длина тела — 107 см, масса тела — 16 кг,

индекс массы тела — $13,9 \text{ кг} / \text{м}^2$). Кожные покровы физиологической окраски, влажные, тургор сохранен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Состояние органов дыхания:

- частота дыхательных движений — 25 в минуту;
 - дыхание ритмичное, пуэрильное, самостоятельное;
 - сатурация кислородом периферической крови — 98 %.
- Состояние сердечно-сосудистой системы: гемодинамика стабильная.

Артериальное давление — 103 / 55 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 104 в минуту.

Клинический анализ крови от 20.05.24:

- гемоглобин — 122 г / л;
 - эритроциты — $4,35 \times 10^{12}$ / л;
 - цветной показатель — 0,9;
 - тромбоциты — 335×10^{12} г / л;
 - лейкоциты — $6,5 \times 10^{12}$ г / л;
 - нейтрофилы — 50 %;
 - лимфоциты — 40 %;
 - моноциты — 6 %;
 - эозинофилы — 3 %;
 - базофилы — 1 %.
- скорость оседания эритроцитов — 6 мм / ч.
- Биохимический анализ крови от 20.05.24:
- общий белок — 72,70 (59,0–72,0) г / л;
 - лактатдегидрогеназа — 240,0 (200,0–333,0) ед. / л;

- альбумин – 44,70 (38,0–47,0) г / л;
- аланинаминотрансфераза – 12,70 (10,0–25,0) ед. / л;
- аспаратаминотрансфераза – 31,0 (23,0–46,0) ед. / л;
- креатинин – 44,10 (45,0–105,0) мкмоль / л;
- билирубин общий – 4,90 (5,0–21,0) мкмоль / л;
- нейронспецифическая энолаза (NSE) – < 16,5 нг / мл (повышение до 32,20 нг / мл).

Электрокардиография от 20.05.24: ритм синусовый, предсердный, аритмия, периодически брадикардия. Горизонтальное положение электрической оси сердца. На длинной ленте – миграция водителя ритма по предсердиям.

КТ органов брюшной полости с контрастированием от 22.05.24: данных за наличие патологических образований в паренхиматозных органах брюшной полости, забрюшинного пространства не получено.

КТ ОГК с контрастированием от 22.05.24: на серии КТ в правом гемитораксе паравerteбрально визуализируется крупное кистозно-солидное образование с множественными разнокалиберными депозитами кальция. Патологическая ткань распространяется в позвоночный канал на уровне Th9–11. Контур образования четкие, ровные, структура неоднородная с участками пониженной плотности (зоны распада). После введения контрастного препарата отмечается его неоднородное накопление солидным компонентом. Размеры образования – 55 × 60 × 81 мм, примерный объем – 157 мл. В верхней доле S3 слева определяется единичный мелкий кальцинат диаметром 3 мм.

Заключение: КТ-картина объемного образования правого гемиторакса с распространением в позвоночный канал (рис. 3).

27.05.24 выполнена МРТ ОГК с контрастированием (рис. 4).

27.05.24 девочка консультирована заведующим онкологическим отделением. По данным обследования (данные КТ, МРТ, высокий уровень NSE) у ребенка с большей долей вероятности выявлена нейрогенная опухоль, возможно, зрелая. Учитывая отсутствие неврологической симптоматики и незначительное распространение образования в позвоночный канал, первым этапом показано удаление образования гемиторакса справа. Повторная консультация онколога по результатам гистологического заключения.

Консультация врача-нейрохирурга от 27.05.24: у ребенка выявлено интраторакальное паравerteбральное объемное образование. Имеется незначительное интраканальное распространение без компрессии спинного мозга. При определении тактики хирургического удаления опухоли необходимо учитывать онкологический алгоритм. Основной узел опухоли подлежит трансторакальному удалению с резекцией опухоли на уровне фораминального отверстия в месте проникновения в позвоночный канал, без значительных тракций во избежание повреждения спинного мозга. При этом незначительный интраканальный компонент, скорее всего, удален не будет. С целью обеспечения радикального удаления опухоли необходимо рассматривать проведение симультантного вмешательства с удалением основного узла

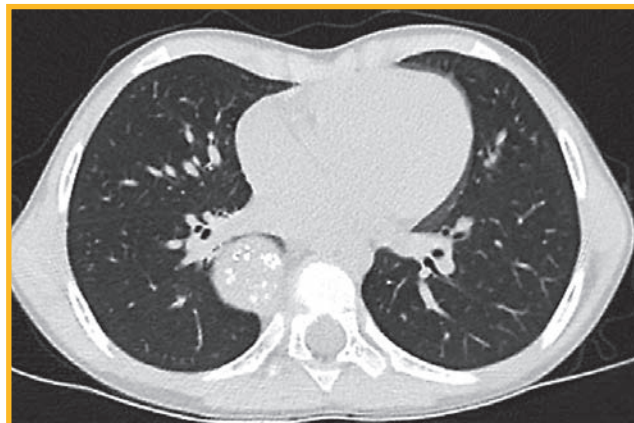
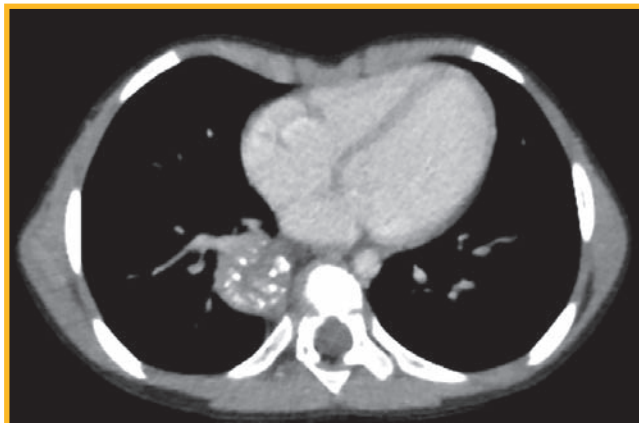


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием от 22.05.24
Figure 3. Computed tomography of the chest organs with contrast on May 22, 2024

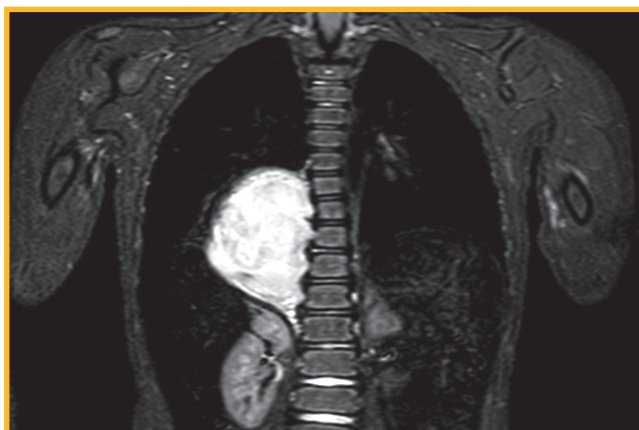


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки с контрастированием от 27.05.24
Figure 4. Magnetic resonance imaging of the chest organs with contrast on May 27, 2024

опухоли трансторакальным доступом, а интраканального компонента — путем ламинотомии, одновременно либо с разнесением этапов во времени.

27.05.24 произведена торакотомия справа, удалено образование заднего средостения. Выполнена заднебоковая торакотомия справа в VIII межреберье. Практически всю правую плевральную полость занимает образование $6,2 \times 6,4 \times 8,6$ см, исходящее из корешков VII–IX позвонков. Тупым и острым методом при помощи электрокоагуляции новообразование отделено от грудной стенки и близлежащих структур (позвоночника, нижней полой вены, пищевода), удалено и отправлено на гистологическое исследование. При ревизии ложа новообразования удалены 2 дополнительных фрагмента, также отправлены на гистологическое исследование. На ложе удаленного новообразования уложена гемостатическая салфетка. Дистальнее послеоперационной раны произведен дополнительный разрез IX межреберья по среднеподмышечной линии, установлен плевральный дренаж Fg16. Послойное ушивание раны.

По данным РГ ОГК от 27.05.24 в прямой проекции (лежа) определяется усиление легочного рисунка в медиальных отделах обоих легких за счет сосудистого компонента. Корни легких не расширены, частично перекрыты тенью средостения. Тень верхнего средостения расширена в обе стороны, существенно не смещена. Контур диафрагмы ровный, четкий. Видимые плевральные синусы свободны.

УЗИ плевральных полостей от 28.05.24: осмотр в положении сидя, со спины, по лопаточной и аксиллярным линиям. На момент осмотра свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Нижние края легких подвижны, воздушны. Заключение: без выраженных структурных изменений и патологических включений.

03.06.24 выполнена РГ ОГК, по данным которой в 2 проекциях в вертикальном положении определяются участки пониженной воздушности в проекции нижней доли справа — постоперационные изменения? Легочный рисунок в медиальных отделах обоих легких обогатен, умеренно деформирован за счет сосудистого компонента. Костальная плевра утолщена в субапикальных отделах с обеих сторон.

Заключение: состояние после операции торакотомии справа от 27.05.24, удаление образования заднего средостения. Участки пониженной воздушности в проекции нижней доли справа — постоперационные изменения?

Проведено морфологическое исследование 04.06.24: прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала. Макроскопическое описание: фрагмент ткани коричневатого цвета размером $9 \times 8 \times 4$ см. Микроскопическое описание: опухоль представлена пучками зрелой шванновской стромы и разбросанными в ней единично и в виде скоплений ганглиозными клетками на различных этапах дифференцировки. В некоторых полях зрения просматриваются очаги лимфоцитарной инфильтрации.

Заключение (по Международной классификации болезней — МКБ): доброкачественное новообразование ОГК неуточненное. Морфологический код по МКБ (раздел по новообразованиям — МКБ-О): ГН (уточненная). Топографический код по МКБ-О: средостение, без других указаний. Характер процесса: доброкачественное новообразование.

По данным иммуногистохимического исследования от 04.06.24: фрагмент ткани коричневатого цвета размером $9 \times 8 \times 4$ см. Множественные фрагменты ткани коричневатого цвета размером $2 \times 2 \times 1$ см. Микроскопическое описание: экспрессия S100 в шванновской строме. Реакция

с *Chromogranin A* и *NSE* на дифференцирующихся ганглиозных клетках. Заключение: доброкачественное новообразование ОГК. ГН.

В результате проведенного лечения состояние ребенка с положительной динамикой. В послеоперационный период пациентка получала ампициллин + сульбактам в возрастной дозе 5 дней, этамзилат 80 мг внутривенно 1 день, парацетамол 250 мг до 10 дней.

05.06.24 девочка консультирована детским онкологом: с учетом возраста ребенка, радикального характера оперативного лечения, принципиальной доброкачественности выявленного новообразования (ганглионейрома) в настоящее время ребенок в дополнительном противоопухолевом лечении не нуждается. Показан динамический контроль. Выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдением участкового педиатра, детского хирурга, онколога по месту жительства.

Клинический анализ крови, общий анализ мочи в динамике — без патологии.

Рекомендованы контрольная РГ ОГК, общий анализ крови, общий анализ мочи через 10 дней по месту жительства.

По данным контрольной РГ ОГК от 14.06.24: легочные поля расправлены, прозрачны. Легочный рисунок не усилен. Междолевая плевра справа подчеркнута. Тень средостения не смещена. Синусы свободны.

Заключение: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

Обсуждение

С учетом редкости патологии грудные ГН представляют собой серьезную диагностическую проблему. ГН часто проявляются в виде случайных рентгенологических находок у детей. Грудные ГН имеют характерный внешний вид при визуализации, тем не менее являются малозаметными. Чтобы их обнаружить, клиницисты должны быть осведомлены о рентгенологических признаках, связанных с грудными ГН. Кроме того, правильная диагностика внутригрудной патологии имеет решающее значение с учетом широкой дифференциальной диагностики и возможности вовлечения сердечно-сосудистых и легочных структур [14].

Несмотря на то, что грудные ГН, как правило, являются случайными рентгенологическими находками, они могут проявляться дискомфортом в грудной клетке из-за большого объема; сообщалось также, что у пациентов наблюдаются симптомы, имитирующие спондилодисцит.

Для оценки степени и дифференциальной диагностики опухоли могут быть полезны современные передовые методы визуализации ГН. Визуализирующие проявления ГН имеют определенные характеристики. Например, у опухолей отмечаются четкие границы, регулярная морфология, псевдоподии или внедренный рост, а по данным КТ визуализируются тени и кальцификаты низкой или средней плотности. При МРТ выявляется «вихревой знак», при расширенном сканировании наблюдается легкое шнурообразное или хлопьевидное усиление. Однако эти особенности не являются специфичными и наблюдаются при других нейrogenных опухолях, таких как шванномы и нейрофибромы [7].

Несмотря на современные возможности визуализирующих исследований, истинный диагноз ГН устанавливается при гистопатологическом исследовании, при котором выявляются зрелые, хорошо дифференцированные ганглиозные клетки, при обнаружении зрелых ганглиозных клеток напрямую исключаются другие нейрогенные опухоли [8].

Хирургическое вмешательство является окончательным методом лечения ГН. С учетом размеров, которых достигают грудные ГН, и их расположения в грудной клетке, они могут представлять значительные трудности в операционном периоде; из-за больших размеров ГН необходима торакотомия. При удалении больших внутригрудных тел может быть спровоцирован сдвиг жидкости и внезапный отек легких. Повторное расширение отека легких может возникнуть у пациентов после декомпрессии хронически сжатого легкого. С учетом высокой смертности при таком осложнении в послеоперационном периоде необходимо тщательное наблюдение.

Таким образом, полное хирургическое удаление рекомендуется для контроля над симптомами или предотвращения потенциального злокачественного перерождения. Кроме того, последующее длительное наблюдение, включая визуализирующий контроль, является обязательным для предотвращения потенциального рецидива, особенно когда было достигнуто только частичное удаление опухоли. В неоадьювантном или адьювантном противоопухолевом лечении нет необходимости. Кроме того, прогноз после тотальной резекции опухоли считается благоприятным [13].

Заключение

Из-за чрезвычайно малой распространенности и отсутствия специфики клинических проявлений, особенно при позднем дебюте, ГН представляют значительные диагностические трудности. В силу медленного роста и доброкачественного характера эти опухоли могут достигать очень больших размеров. При визуализирующих исследованиях возможно уточнить степень опухоли и ее связь с периферическими кровеносными сосудами и нервами, а также обеспечить основу для хирургического метода и объема резекции. Хирургическая резекция является основным методом лечения данной патологии.

Литература

- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М. и др. Ганглионейрома у детей (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13 (3): 33–41. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/319206062_Ganglioneuroma_in_children_Review_of_literature_and_clinical_case_reports
- Scherer A., Niehues T., Engelbrecht V, et al. Imaging diagnosis of retroperitoneal ganglioneuroma in childhood. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31 (2): 106–110. DOI: 10.1007/s002470000381.
- Wang Z., Zhao H., Hu Z., Duan G. Giant ganglioneuroma of the posterior mediastinum in two overweight children. *Asian. J. Surg.* 2025; 48 (1): 608–609. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.07.047.
- Huang Y., Liu L., Li Q., Zhang S. Giant ganglioneuroma of thoracic spine: a case report and review of literature. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (3): 371–374. DOI: 10.3340/jkns.2015.0708.010.
- Kirchweger P., Wundsam H.V., Fischer I. et al. Total resection of a giant retroperitoneal and mediastinal ganglioneuroma – case report and systematic review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18 (1): 248. DOI: 10.1186/s12957-020-02016-1.
- Jiménez-Zapata H.D., Fernández-García A., Sánchez-Fernández C. et al. Cervical spine ganglioneuroma and its relationship with neurofibromatosis type 1. *Cir. Cir.* 2022; 90 (4): 534–539. DOI: 10.24875/CIRU.20000991.
- Ikoma N., Santamaria-Barria J.A., Wray C., Tsao K. Ganglioneuroma of the pancreas in a 4-year-old girl. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016217425. DOI: 10.1136/bcr-2016-217425.
- Nugraha H.G., Hernowo R.P.A. A rare case of giant mediastinal ganglioneuroma in a 3-year-old. *Radiol. Case Rep.* 2021; 17 (1): 80–85. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.10.010.
- Schulman H., Laufer L., Barki Y. et al. Ganglioneuroma: an ‘incidentaloma’ of childhood. *Eur. Radiol.* 1998; 8 (4): 582–584. DOI: 10.1007/s003300050438.
- Strollo D.C., Rosado-de-Christenson M.L., Jett J.R. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. *Chest.* 1997; 112 (5): 1344–1357. DOI: 10.1378/chest.112.5.1344.
- Lin P.C., Lin S.H., Chou S.H. et al. Ganglioneuroma of posterior mediastinum in a 6-year-old girl: imaging for pediatric intrathoracic incidentaloma. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2010; 26 (9): 496–501. DOI: 10.1016/S1607-551X(10)70078-4.
- Hu M., Tang Z., Cai Y., Yuan X. Giant adrenal ganglioneuroma in children: a case report. *Discov. Oncol.* 2022; 13 (1): 104. DOI: 10.1007/s12672-022-00573-3.
- Amir M.A., Isahak M.I., Adnan I., Dimon M.Z. Operative challenges in a gigantic ganglioneuroma of the posterior mediastinum with mediastinal compression. *J. Surg. Case Rep.* 2023; 2023 (9): rjad524. DOI: 10.1093/jscr/rjad524.
- Lambdin J.T., Lee K.B., Trachiotis G., Picone C. Massive thoracic ganglioneuroma with significant mass effect on left hemithorax. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222250. DOI: 10.1136/bcr-2017-222250.

Поступила: 17.09.24
Принята к печати: 29.01.25

References

- Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Konovalov D.M. et al. [Ganglioneuroma in children (review of literature and clinical case reports)]. *Voprosy gematologii / onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2014; 13 (3): 33–41. Available at: https://www.researchgate.net/publication/319206062_Ganglioneuroma_in_children_Review_of_literature_and_clinical_case_reports (in Russian).
- Scherer A., Niehues T., Engelbrecht V, et al. Imaging diagnosis of retroperitoneal ganglioneuroma in childhood. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31 (2): 106–110. DOI: 10.1007/s002470000381.
- Wang Z., Zhao H., Hu Z., Duan G. Giant ganglioneuroma of the posterior mediastinum in two overweight children. *Asian. J. Surg.* 2025; 48 (1): 608–609. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.07.047.
- Huang Y., Liu L., Li Q., Zhang S. Giant ganglioneuroma of thoracic spine: a case report and review of literature. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2017; 60 (3): 371–374. DOI: 10.3340/jkns.2015.0708.010.
- Kirchweger P., Wundsam H.V., Fischer I. et al. Total resection of a giant retroperitoneal and mediastinal ganglioneuroma – case report and systematic review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18 (1): 248. DOI: 10.1186/s12957-020-02016-1.
- Jiménez-Zapata H.D., Fernández-García A., Sánchez-Fernández C. et al. Cervical spine ganglioneuroma and its relationship with neurofibromatosis type 1. *Cir. Cir.* 2022; 90 (4): 534–539. DOI: 10.24875/CIRU.20000991.
- Ikoma N., Santamaria-Barria J.A., Wray C., Tsao K. Ganglioneuroma of the pancreas in a 4-year-old girl. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016217425. DOI: 10.1136/bcr-2016-217425.
- Nugraha H.G., Hernowo R.P.A. A rare case of giant mediastinal ganglioneuroma in a 3-year-old. *Radiol. Case Rep.* 2021; 17 (1): 80–85. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.10.010.
- Schulman H., Laufer L., Barki Y. et al. Ganglioneuroma: an ‘incidentaloma’ of childhood. *Eur. Radiol.* 1998; 8 (4): 582–584. DOI: 10.1007/s003300050438.
- Strollo D.C., Rosado-de-Christenson M.L., Jett J.R. Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior

- or mediastinum. *Chest*. 1997; 112 (5): 1344–1357. DOI: 10.1378/chest.112.5.1344.
11. Lin P.C., Lin S.H., Chou S.H. et al. Ganglioneuroma of posterior mediastinum in a 6-year-old girl: imaging for pediatric intrathoracic incidentaloma. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2010; 26 (9): 496–501. DOI: 10.1016/S1607-551X(10)70078-4.
 12. Hu M., Tang Z., Cai Y., Yuan X. Giant adrenal ganglioneuroma in children: a case report. *Discov. Oncol.* 2022; 13 (1): 104. DOI: 10.1007/s12672-022-00573-3.
 13. Amir M.A., Isahak M.I., Adnan I., Dimon M.Z. Operative challenges in a gigantic ganglioneuroma of the posterior mediastinum with mediastinal compression. *J. Surg. Case Rep.* 2023; 2023 (9): rjad524. DOI: 10.1093/jscr/rjad524.
 14. Lambdin J.T., Lee K.B., Trachiotis G., Picone C. Massive thoracic ganglioneuroma with significant mass effect on left hemithorax. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222250. DOI: 10.1136/bcr-2017-222250.

Received: September 17, 2024

Accepted for publication: January 29, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN-код: 2199-6358; Researcher ID: L-2177-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

Natal'ya A. Belykh, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Outpatient Pediatrics with a Course in Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN-code: 2199-6358; Researcher ID: L-2177-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

Захарова Анастасия Владиславовна — врач-педиатр участковый Городского бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной центр охраны материнства и детства», Детская поликлиника № 2; тел.: (495) 554-83-79; e-mail: nastya.zakharova.1999@mail.ru (SPIN-код: 5737-0250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-4097>)

Anastasia V. Zakharova, Pediatrician, District Doctor, City Budgetary Institution of the Moscow region "Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection", Children's Polyclinic No.2, Healthcare Ministry of the Moscow region; tel.: (495) 554-83-79; e-mail: nastya.zakharova.1999@mail.ru (SPIN-code: 5737-0250; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7133-4097>)

Кучерявенкова Юлия Сергеевна — студентка VI курса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: pribylova_01@mail.ru (SPIN-код: 1332-6960; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1977-2972>)

Yulia S. Kucheryavenkova, 6th year Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: pribylova_01@mail.ru (SPIN-code: 1332-6960; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1977-2972>)

Пизнюр Инна Владимировна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: innaabramova@yandex.ru (SPIN-код: 6676-5560; Researcher ID: AAO-8423-2020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>)

Inna V. Piznyur, Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a course in Pediatrics, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: innaabramova@yandex.ru (SPIN-code: 6676-5560; Researcher ID: AAO-8423-2020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-439X>)

Стежкина Елена Викторовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (SPIN-код: 2262-2771; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

Elena V. Stezhkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (SPIN-code: 2262-2771; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

Участие авторов

Белых Н.А. — концепция, дизайн описания клинического случая, редактирование статьи

Захарова А.В. — ведение педиатрического пациента на педиатрическом участке, сбор и обработка материала о педиатрическом пациенте

Кучерявенкова Ю.С. — обработка материала о педиатрическом пациенте, написание текста

Пизнюр И.В. — литературный обзор по проблеме, редактирование статьи

Стежкина Е.В. — литературный обзор по проблеме

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

Belykh N.A. — concept, design of the clinical case description, editing the article

Zakharova A.V. — management of the pediatric patient at a pediatric site, collection and processing of material about the patient

Kucheryavenkova Yu.S. — processing of material about the pediatric patient, writing the text

Piznyur I.V. — literature review, editing the article

Stezhkina E.V. — literature review

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.

Дефицит α_1 -антитрипсина у пациента 44 лет

М.Д.Яровой¹ ✉, Е.В.Резник¹⁻³, А.С.Григорьевская^{1,2}, С.А.Завьялова², О.И.Маколин², И.В.Семенякин²

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 Акционерное общество «Группа Компаний МЕДСИ»: 123242, Россия, Москва, ул. Красная Пресня, 16

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»: 119514, Россия, Москва, ул. Лобачевского, 42

Резюме

Дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) – генетически обусловленное заболевание, причиной которого является наличие мутации в гене *SERPINA1* (*serpin peptidase inhibitor, clade A*), отвечающего за синтез A1AT. Клиническими проявлениями этой патологии является бронхиальная астма (БА) с фиксированной обструкцией, панацинарная эмфизема или бронхоэктазы, а также поражение печени. Выделяют несколько типов аллелей гена *SERPINA1*: нормальные PiMM, дефицитные (с недостаточным поступлением A1AT из печени в кровь из-за полимеризации) PiSS и PiZZ, нулевые (с полным отсутствием A1AT в крови) PiNulNul, аллели с нормальным количеством, но нарушением функции A1AT, например Pittsburgh. Целью работы являлась демонстрация течения дефицита A1AT у пациента с дебютом в возрасте 40 лет. Особенностью течения заболевания у данного пациента является также отсутствие поражения печени, а такое поражение обычно является частым проявлением дефицита A1AT в случае мутации с аллелем Pi*ZZ. У пациента инициирована патогенетическая терапия ингибитором α_1 -протеиназы, на фоне которой у больного в настоящий момент наблюдается стабилизация клинической симптоматики. **Заключение.** Важно информировать врачей разных специальностей о дефиците A1AT для ускорения начала необходимой патогенетической терапии, которая поможет улучшить состояние пациента и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин, бронхиальная обструкция, *SERPINA1*, ингибитор протеазы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с требованиями международного стандарта этических норм и качества научных исследований «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP).

© Яровой М.Д. и соавт., 2025

Для цитирования: Яровой М.Д., Резник Е.В., Григорьевская А.С., Завьялова С.А., Маколин О.И., Семенякин И.В. Дефицит α_1 -антитрипсина у пациента 44 лет. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 902–908. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-902-908

Alpha-1-antitrypsin deficiency in a 44-year-old patient

Maksim D. Iarovoi¹ ✉, Elena V. Reznik¹⁻³, Aleksandra S. Grigorievskaya^{1,2}, Svetlana A. Zavialova², Oleg I. Makolin², Igor V. Semeniakin²

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 Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”: ul. Krasnaya Presnya 16, Moscow, 123242, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva, Moscow Department of Healthcare”: ul. Lobachevskogo 42, Moscow, 119514, Russia

Abstract

Alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency is a genetically determined disease caused by a mutation in the *SERPINA1* (*serpin peptidase inhibitor, clade A*) gene responsible for A1AT synthesis. The clinical manifestations are bronchial asthma with fixed obstruction, panacinar emphysema or bronchiectasis, and liver damage. There are several types of *SERPINA1* gene alleles: normal PiMM, deficient (with insufficient A1AT secretion from the liver into the blood due to polymerization) PiSS and PiZZ, null (with complete absence of A1AT in the blood) PiNulNul, alleles with normal amount but impaired function of A1AT, such as Pittsburgh. **The aim** of our work was to demonstrate the course of A1AT deficiency in a patient at the age of 40. The peculiarity of the course of the disease in our patient is also the absence of liver damage, and such damage is usually a frequent manifestation of α_1 -antitrypsin deficiency in the case of a mutation with the Pi*ZZ allele. Causative therapy with an α_1 -proteinase inhibitor was initiated and the patient’s clinical symptoms stabilized. **Conclusion.** It is important to inform physicians of various specialties about A1AT deficiency in order to accelerate the initiation of necessary causative therapy, which helps improve the patient’s condition and prevent the development of severe complications.

Key words: alpha-1-antitrypsin, bronchial obstruction, *SERPINA1*, protease inhibitor.

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

Funding. The study was conducted without sponsors.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the requirements of the international standard for ethics and quality of scientific research “Good Clinical Practice” (GCP).

© Iarovoi M.D. et al., 2025

For citation: Iarovoi M.D., Reznik E.V., Grigorievskaya A.S., Zavialova S.A., Makolin O.I., Semeniakin I.V. Alpha-1-antitrypsin deficiency in a 44-year-old patient. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 902–908 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-902-908

Дефицит α_1 -антитрипсина (A1AT) относится к группе генетических патологий, связанных с недостаточностью A1AT в крови и кодоминантным типом наследования. Заболевание приводит к развитию поражения легочной ткани, а также печени и сосудов [1].

Заболевание встречается на территории Европы с частотой 1 : 1 600–2 500 новорожденных. В российском регистре пациентов с дефицитом A1AT состоят всего 65 пациентов [1].

A1AT является гликопротеиновым ингибитором сериновой протеазы. Его синтез кодируется геном *SERPINA1* (*serpin peptidase inhibitor, clade A*) в гепатоцитах. Главной функцией A1AT является ингибирование эластазы нейтрофилов, высокая активность которой приводит к разрушению эластина и других структурных белков легочной паренхимы [2]. Также A1AT имеет противовоспалительное, иммуномодулирующее и тканевое защитное действие, выделяется в системный кровоток при воспалительных реакциях и повреждении [3, 4].

При возникновении мутации в гене *SERPINA1* нарушается фолдинг A1AT, его экспорт из гепатоцитов, способность связываться с другими белками [5]. Существуют 2 наиболее частые мутации этого гена: P1*S (Glu264Val) и P1*Z (Glu[E]342Lys[K]). У носителей 2 аллелей Z (P1*ZZ) уровень циркулирующего A1AT составляет 10–20 % от нормы (здесь и далее в скобках указаны референсные значения: 0,9–2 г/л – методом иммунотурбидиметрии, 2–4 г/л – методом нефелометрии) [1, 6].

Стоит отметить, что пациенты, имеющие генотип P1*ZZ, подвержены более тяжелому поражению печени с развитием фиброза и цирроза, что связано с усиленным разрушением A1AT и / или агрегации полимеризованного мутантного A1AT в гепатоцитах с развитием повреждения печени [7]. К более редким проявлениям патологии относится развитие некротизирующего панникулита, проявляющегося образованием эритематозных подкожных болезненных узлов с изъязвлением. Существуют данные о наличии взаимосвязи дефицита A1AT с группой ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов, а также другими иммуноопосредованными заболеваниями (гломерулонефрит, фибромускулярная дисплазия и др.) [1].

Дефицит A1AT относится к группе труднодиагностируемых заболеваний, оно может привести к развитию тяжелых обструктивных поражений легких у пациентов молодого возраста [8]. По оценкам *A. N. Franciosi et al.*, в США дефицит A1AT наблюдается почти у 2 % всех больных с обструктивными поражениями [9]. Следует проявлять настороженность в плане этой патологии у некурящих пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), при раннем дебюте ХОБЛ (у лиц моложе 50 лет), а также при наличии семейного анамнеза дефицита A1AT. Также следует учитывать наличие панацинарной эмфиземы в нижних долях легких [10].

Для диагностики дефицита A1AT рекомендовано определять уровень A1AT в крови, а также проводить

генетическое исследование на выявление мутации в гене *SERPINA1* [1].

В настоящий момент все больше внимания уделяется поражению печени при дефиците A1AT. *C. V. Schneider et al.* указывается на взаимосвязь между дефицитом A1AT и развитием первичных раковых заболеваний печени (гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома и смешанная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома) [11]. Для определения вовлечения в патологический процесс печени следует определять уровни маркеров поражения печени (трансаминазы, альбумин, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза, билирубин) [1].

Целью работы являлась демонстрация клинического наблюдения за пациентом с подтвержденной мутацией P1*ZZ в гене *SERPINA1*, у которого инициирована терапия ингибитором альфа1-протеиназы (Респикам).

Клиническое наблюдение

Пациент 44 лет обратился с жалобами на смешанную одышку при физической нагрузке, насморк с небольшим количеством слизистого отделяемого. Пациент курил на протяжении 8 лет по 7 сигарет в день (индекс курения – 2,8 пачколет), отказался от курения в 2015 г. Работал на производстве упаковочных материалов 15 лет назад (контактировал с лаками и красками). В анамнезе отмечены нечастые бронхиты, респираторные инфекции 2–3 раза в год, а также выявленная скарификационными пробами сенсibilизация к шерсти кошки и пыльце полыни. Отмечена пищевая непереносимость меда, сельдерея с проявлениями в виде першения в горле, заложенности носа, болей в области живота, зуда кожного покрова голеней; 4 года назад стал отмечать экспираторную одышку после физической нагрузки, пациент связывал ее появление с перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями.

При осмотре состояние удовлетворительное, носовое дыхание немного затруднено, частота дыхательных движений – 16 в минуту, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) – 97 %, перкуторно выявляется ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление – 110 / 85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 85 в минуту. По другим органам – без патологии.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от февраля 2024 – легочная паренхима повышенной пневматизации, с признаками панлобулярной эмфиземы, более выраженной в базальных отделах, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Определяются участки линейного пневмофиброза в S2, локальное усиление легочного рисунка за счет пневмосклероза (рис. 1).

По данным спирометрии от 19.02.24 выявлено нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу средней степени тяжести (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 59 %). Проба с бронхолитическим препаратом (4 дозы сальбутамола) положительная: прирост ОФВ₁ составил 17 % (430 мл) (см. таблицу).

При комплексном исследовании ФВД (октябрь 2024 г.) выявлено нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу среднетяжелой степени: индекс Генслера – 41 %, ОФВ₁ – 58 %, генерализованное снижение скорости выдоха на кривой «поток–объем». ФЖЕЛ не снижена (112 %). Бронхиальное сопротивление не повышено. Общая емкость легких не снижена (114 %). Снижение диффузионной спо-

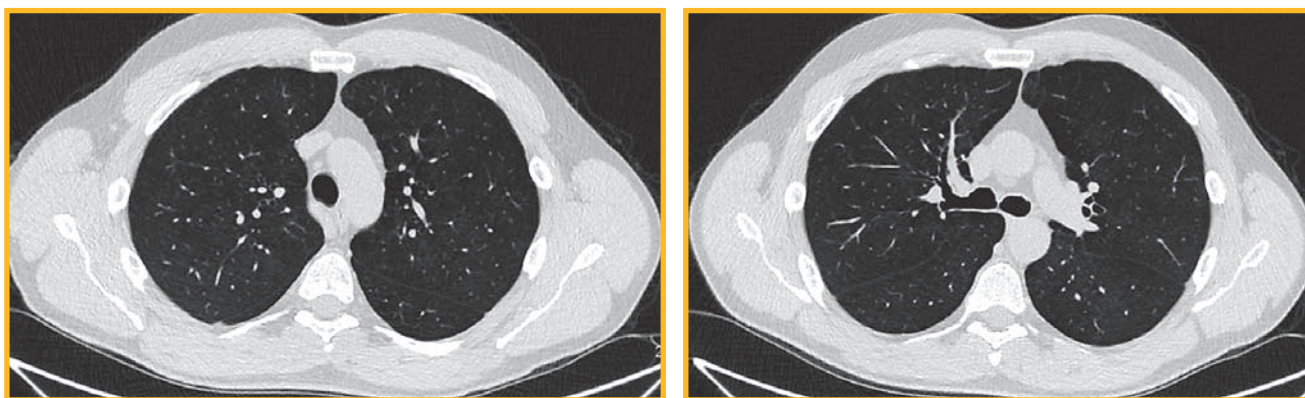


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от февраля 2024. Признаки диффузной эмфиземы
Figure 1 Chest computed tomography scan on February 2024. Signs of diffuse emphysema

Таблица
Динамика показателей функции внешнего дыхания
Table
External respiration indicators over time

Дата	Февраль 2024		Май 2024		Август 2024	
	Результат					
Показатель	без ПБЛП	после ПБЛП	без ПБЛП	после ПБЛП	без ПБЛП	после ПБЛП
ФЖЕЛ, л (%)	5,79 (107)	6,31 (116) (9 %)*	6,44 (119)	6,59 (122) (2 %)*	4,73 (87)	5,81 (107) (23 %)*
ОФВ ₁ , л (%)	2,57 (59)	3,00 (68) (17 %)*	2,85 (65)	3,13 (72) (10 %)*	2,62 (60)	3,02 (69) (15 %)*
ПСВ, л / с (%)	6,82 (69)	7,60 (77) (11 %)*	6,75 (68)	7,61 (77) (13 %)*	6,85 (69)	8,26 (84) (21 %)*
ЖЕЛ, л (%)	5,72 (101)	6,15 (108) (8 %)*	6,18 (109)	6,54 (116) (6 %)*	4,52 (80)	5,62 (100) (24 %)*
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	44	48 (+9 %)	46	47 (+4 %)	58	53 (-8 %)
МОС на уровне от ФЖЕЛ, л / с (%):						
• 75 %	2,39 (28)	2,84 (33)	2,76 (32)	3,24 (38) (17 %)*	2,81 (33)	3,18 (37) (13 %)*
• 50 %	1,29 (23)	1,56 (28)	1,31 (24)	1,65 (30) (+25 %)*	1,85 (34)	1,66 (30) (-10 %)*
• 25 %	0,55 (22)	0,67 (27) (21 %)*	0,51 (21)	0,60 (25) (17 %)*	1,05 (43)	0,77 (31) (-27 %)*

Примечание: ПБЛП – проба с бронхолитическим препаратом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС – максимальная объемная скорость; * – прирост или снижение показателя.

Note: *, the increase or decrease.

способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) тяжелой степени (40 %), снижение коэффициента переноса углекислого газа до 37 %. Проба с 400 мкг салбутамола отрицательная (коэффициент бронходилатации – 7 %) (рис. 2).

Результаты биохимического анализа крови (октябрь 2024 г.):

- аланинаминотрансфераза – 21,6 (0–40) МЕ / мл;
- аспаратаминотрансфераза – 19,6 (0–40) МЕ / мл;
- щелочная фосфатаза – 79 (43–115) ед. / л;
- С-реактивный белок – 0,7 (0–5) мг / л;
- альбумин – 44 (35–50) г / л;
- креатинин – 96 (49–104) мкмоль / л.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации, вычисленная по формуле программы «Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек» (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Estimated Glomerular Filtration Rate* (СКД-ЕП)) составила 82 мл / мин / 1,73 м².

Уровень общего IgE – 44 (0–87) МЕ / мл. При определении уровня А1АТ обнаружено резкое снижение – до 0,1 (0,9–2,0) г / л. Изменений в клиническом анализе крови не выявлено.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен анализ на наличие частых мутаций

c.863A>T (p.Glu288Val) и c.1096G>A (p.Glu366Lys) в гене *SERPINA1* (MIM 107400, транскрипт (RefSeq:NM_000295.4), недостаточность А1АТ (OMIM 613490). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Выявлена частая мутация PiZZ c.1096G>A (p.Glu366Lys) в гомозиготном состоянии (CM830003). Стоит отметить, что наследственный анамнез у пациента не отягощен.

Окончательный диагноз: панацинарная эмфизема легких на фоне дефицита А1АТ. Мутация в гене *SERPINA1*, генотип Pi*ZZ. Осложнения: хроническая дыхательная недостаточность 1-й степени; нарушение DL_{CO} тяжелой степени (40 %).

Пациенту рекомендовано использование комбинации индакатерол + гликопиррония бромид по 1 капсуле в день, занятия на тренажере *Threshold* IMT для укрепления дыхательной мускулатуры, 20–30 вдохов 2 раза в день, самоконтроль респираторных нарушений методом пикфлоуметрии.

В ноябре 2024 г. у пациента инициирована терапия ингибитором альфа-1-протеиназы (Респикам) из расчета 60 мг / кг (5 флаконов) еженедельно. На данный момент продолжается динамическое наблюдение, состояние пациента после начала патогенетической терапии стабильное, ухудшения клинической симптоматики не отмечается.

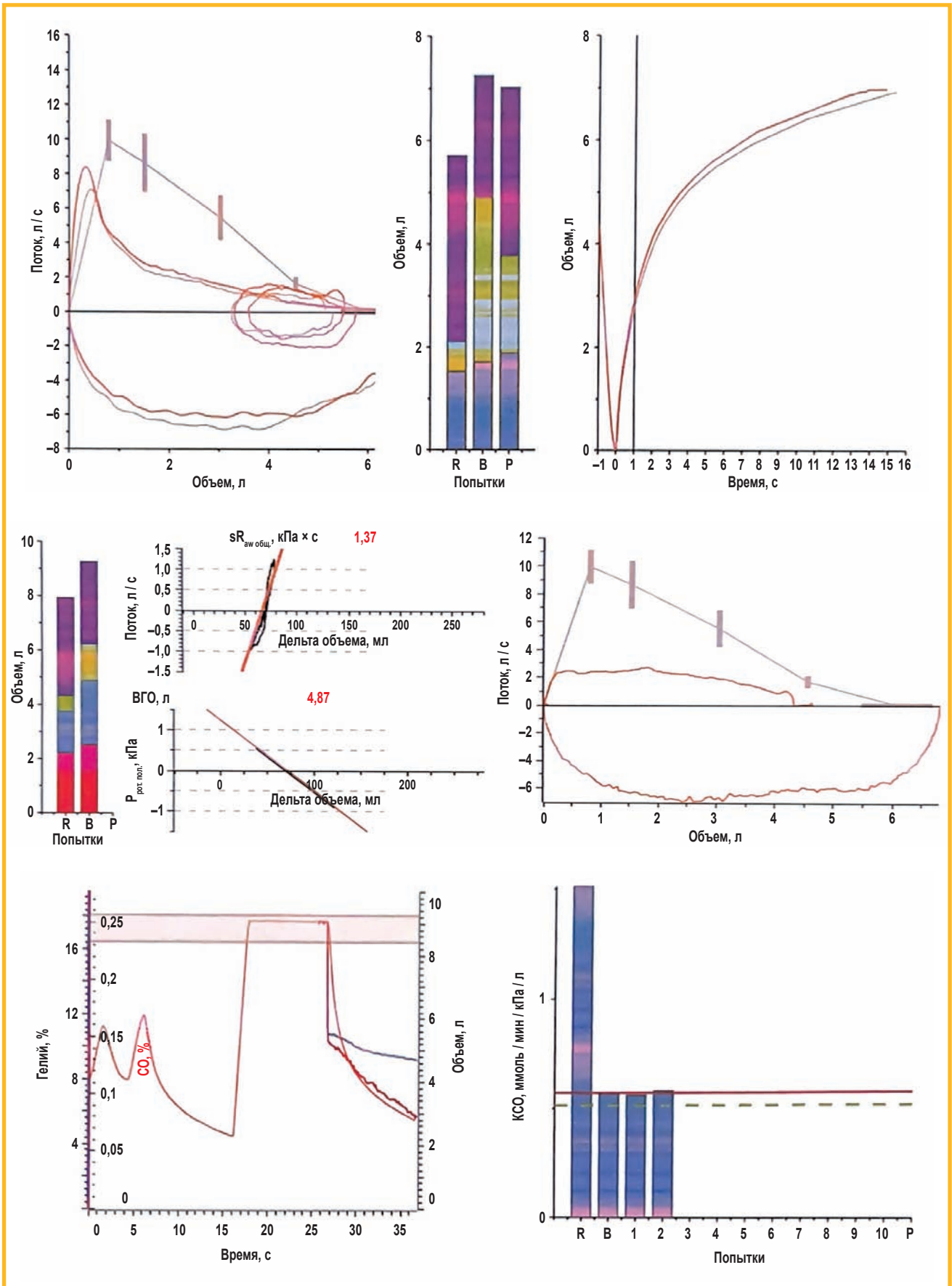


Рис. 2. Комплексное исследование функции внешнего дыхания (октябрь 2024 г.)

Примечание: КСО – коэффициент переноса углекислого газа; $sR_{ав общ.}$ – специфическое общее бронхиальное сопротивление; $P_{рот. пол.}$ – давление в ротовой полости; ВГО – внутригрудной объем.

Figure 2. Comprehensive external respiration test in October 2024

Обсуждение

Диагностика дефицита А1АТ достаточно трудна. Зачастую дефицит А1АТ расценивается как проявления бронхиальной астмы (БА) или других обструктивных патологий дыхательных путей, хотя в данном случае причина и патогенез заболевания совершенно иные. Также большое значение имеет определение вида мутации у конкретного пациента. Ранее считалось, что наиболее тяжелые проявления характерны для больных с генотипом Pi*ZZ, однако недавно I.Ferrarotti et al. установлено, что существуют более редкие генотипы заболевания (вариант Pi*R), которые по тяжести течения не уступают Pi*ZZ [12].

В настоящее время пациентам с дефицитом А1АТ назначается заместительная терапия. Согласно российским клиническим рекомендациям, заместительная терапия показана лицам с дефицитом А1АТ и фенотипами Pi*ZZ, Pi*ZNull, Pi*NullNull или более редкими вариантами, концентрацией А1АТ < 0,8 г / л, пациентам старше 18 лет, а также при наличии клинических проявлений со стороны органов дыхания и ОФВ₁ 30–65 %_{дож.} [1]. Это является единственным способом остановить прогрессирование заболевания. D.D.Fraughen et al. обследованы пациенты (n = 615) с тяжелым дефицитом А1АТ (Pi*ZZ). По данным исследования установлено, что при внутривенном введении А1АТ обеспечивается достоверное преимущество в выживании при тяжелом течении заболевания [13].

Раннее обращение пациентов к специалисту способствует ускорению диагностики заболевания и подбору соответствующей терапии. У представленного пациента одышка появилась в возрасте 40 лет, индекс курильщика пациента был очень низким – всего 2,8 пачко-лет (что нехарактерно для ХОБЛ). Это насторожило врачей в отношении наличия у пациента редкой генетической патологии.

Уже обсуждался высокий риск развития поражения печени при мутации Pi*ZZ. Г.В.Вольнец и соавт. отмечено, что у детей чаще наблюдается именно поражение печени, в младенческом возрасте – в виде холестатической желтухи, а респираторные симптомы присоединяются значительно позже [14]. S.Wahlin et al. оценивались риски развития заболеваний и летальных исходов в группе пациентов с дефицитом А1АТ и в контрольной группе. Показатели смертности, связанные с патологией печени, были значительно выше у больных с дефицитом А1АТ [15], что в свою очередь подтверждает данные о вовлечении печени в патологический процесс при данном заболевании. В представленном случае отклонений лабораторных и инструментальных показателей функции печени не установлено, что не является типичным для выявленного генотипа.

Изначально был установлен диагноз БА на основании положительного теста с бронходилататором и атопией в анамнезе. В дальнейшем при комплексном исследовании ФВД тест с бронхолитическим препаратом был отрицательным, NO в выдыхаемом воздухе в норме, клинических симптомов, характерных для БА (приступы кашля, затрудненного дыхания),

не отмечалось, выраженного ответа на применение ингаляционных глюкокортикостероидов в составе тройной терапии (беклометазона дипропионат, формотерол и гликопирроний) не отмечено. Проведение бронхопровокационного теста с метахолином оказалось невозможным из-за исходно низкого уровня ОФВ₁ – 65,1 % (тест проводится при ОФВ₁ > 80 %). Пациент был включен в российский регистр больных с дефицитом А1АТ.

Заключение

Таким образом, дефицит А1АТ является труднодиагностируемым заболеванием, поэтому необходимо повышать диагностику этой патологии с целью замедления прогрессирования потери легочной функции и предотвращения развития осложнений. Врачи всех специальностей должны быть осведомлены о данной патологии и рекомендовать некурящим пациентам молодого возраста с клинической картиной ХОБЛ, тяжелой БА, бронхоэктазов неизвестной этиологии проведение скрининга на дефицит А1АТ.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. 2017. Доступно на: https://spulmo.ru/download/Rekomend_Antitripsin.pdf?ysclid=msYe&xcblpl448987707 [Дата обращения: 01.04.25].
2. Crystal R.G. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J. Clin. Invest.* 1990; 85 (5): 1343–1352. DOI: 10.1172/JCI114578.
3. Jonigk D., Al-Omari M., Maegel L. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of α_1 -antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (37): 15007–15012. DOI: 10.1073/pnas.1309648110.
4. Guttman O., Baranovski B.M., Schuster R. et al. Acute-phase protein α_1 -anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 161–172. DOI: 10.1111/cei.12476.
5. Roussel B.D., Irving J.A., Ekeowa U.I. et al. Unravelling the twists and turns of the serpinopathies. *FEBS J.* 2011; 278 (20): 3859–3867. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08201.x.
6. Blanco I., Bueno P., Diego I. et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 561–569. DOI: 10.2147/COPD.S125389.
7. Mela M., Smeeton W., Davies S.E. et al. The alpha-1 antitrypsin polymer load correlates with hepatocyte senescence, fibrosis stage and liver-related mortality. *Chronic. Obstr. Pulm Dis.* 2020; 7 (3): 151–162. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0158.
8. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): 1256–1276. DOI: 10.1164/ajrcm.163.5.2101039.
9. Franciosi A.N., McCarthy C., McElvaney N.G. The efficacy and safety of inhaled human α_1 -antitrypsin in people with α_1 -antitrypsin deficiency-related emphysema. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (2): 143–151. DOI: 10.1586/17476348.2015.1002472.
10. Schramm G.R., Wollmer P., Piitulainen E. et al. Signs of hyperinflation and ventilation heterogeneity in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency at the age of 42. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2025; 20: 539–549. DOI: 10.2147/COPD.S486575.
11. Schneider C.V., Decraecker M., Beaufrère A. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and primary liver cancers. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2025; 1880 (2): 189290. DOI: 10.1016/j.bbcan.2025.189290.

- Ferrarotti I., Piloni D., Filosa A. et al. Clinical features in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency due to rare genotypes. *Pulmonology*. 2025; 31 (1): 2429911. DOI: 10.1080/25310429.2024.2429911.
- Fraughen D.D., Ghosh A.J., Hobbs B.D. et al. Augmentation therapy for severe alpha-1 antitrypsin deficiency improves survival and is decoupled from spirometric decline – a multinational registry analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (9): 964–974. DOI: 10.1164/rccm.202305-0863OC.
- Вольнец Г.В., Никитин А.В. Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (1): 11–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21.
- Wahlin S., Widman L., Hagström H. Epidemiology and outcomes of alpha-1 antitrypsin deficiency in Sweden 2002–2020: a population-based cohort study of 2286 individuals. *J. Intern. Med.* 2025; 297 (3): 300–311. DOI: 10.1111/joim.20058.
- Поступила: 24.05.25**
Принята к печати: 19.06.25
- References**
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Alpha-1-antitrypsin deficiency in adults]. 2017. Available at: https://spulmo.ru/download/Rekomend_Antitripsin.pdf?ysclid=m8ye8xlbpl448987707 [Accessed: April 01, 2025] (in Russian).
- Crystal R.G. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J. Clin. Invest.* 1990; 85 (5): 1343–1352. DOI: 10.1172/JCI114578.
- Jonigk D., Al-Omari M., Maegel L. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of α 1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (37): 15007–15012. DOI: 10.1073/pnas.1309648110.
- Guttman O., Baranovski B.M., Schuster R. et al. Acute-phase protein α 1-anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 161–172. DOI: 10.1111/cei.12476.
- Roussel B.D., Irving J.A., Ekeowa U.I. et al. Unravelling the twists and turns of the serpinopathies. *FEBS J.* 2011; 278 (20): 3859–3867. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08201.x.
- Blanco I., Bueno P., Diego I. et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 561–569. DOI: 10.2147/COPD.S125389.
- Mela M., Smeeton W., Davies S.E. et al. The alpha-1 antitrypsin polymer load correlates with hepatocyte senescence, fibrosis stage and liver-related mortality. *Chronic. Obstr. Pulm Dis.* 2020; 7 (3): 151–162. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0158.
- Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): 1256–1276. DOI: 10.1164/ajrcm.163.5.2101039.
- Franciosi A.N., McCarthy C., McElvaney N.G. The efficacy and safety of inhaled human α -1 antitrypsin in people with α -1 antitrypsin deficiency-related emphysema. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015; 9 (2): 143–151. DOI: 10.1586/17476348.2015.1002472.
- Schramm G.R., Wollmer P., Piitulainen E. et al. Signs of hyperinflation and ventilation heterogeneity in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency at the age of 42. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2025; 20: 539–549. DOI: 10.2147/COPD.S486575.
- Schneider C.V., Decraecker M., Beaufrère A. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and primary liver cancers. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2025; 1880 (2): 189290. DOI: 10.1016/j.bbcan.2025.189290.
- Ferrarotti I., Piloni D., Filosa A. et al. Clinical features in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency due to rare genotypes. *Pulmonology*. 2025; 31 (1): 2429911. DOI: 10.1080/25310429.2024.2429911.
- Fraughen D.D., Ghosh A.J., Hobbs B.D. et al. Augmentation therapy for severe alpha-1 antitrypsin deficiency improves survival and is decoupled from spirometric decline – a multinational registry analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (9): 964–974. DOI: 10.1164/rccm.202305-0863OC.
- Volynets G.V., Nikitin A.V. [Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (1): 11–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21 (in Russian).
- Wahlin S., Widman L., Hagström H. Epidemiology and outcomes of alpha-1 antitrypsin deficiency in Sweden 2002–2020: a population-based cohort study of 2286 individuals. *J. Intern. Med.* 2025; 297 (3): 300–311. DOI: 10.1111/joim.20058.

Received: May 24, 2024

Accepted for publication: June 19, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Яровой Максим Дмитриевич – студент V курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

Maksim D. Iarovoi, 5th year Student, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (919) 253-81-41; e-mail: jarovojmax@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>)

Резник Елена Владимировна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-кардиолог, врач функциональной диагностики Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; врач-терапевт, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М.Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 936-99-50; e-mail: reznik_ev@rsmu.ru (SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

Elena V. Reznik, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Cardiologist, Functional Diagnostics

Physician, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; General Practitioner, Ultrasound Diagnostics Physician, Clinical Pharmacologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow City “City Clinical Hospital No.31 named after Academician G.M.Savelyeva, Moscow Department of Healthcare”; tel.: (499) 936-99-50; e-mail: reznik_ev@rsmu.ru (SPIN-code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>)

Григорьевская Александра Сергеевна – врач-терапевт, руководитель Центра внутренних болезней Клинико-диагностического центра «МЕДСИ» на Красной Пресне Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (915) 102-50-19; e-mail: grigorevskaia.as@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>)

Aleksandra S. Grigorievskaia, General Practitioner, Head of the Center for Internal Medicine, “MEDSI” Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Center, Joint Stock Company “MEDSI Group of Companies”; Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Medicine No.2, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (915) 102-50-19; e-mail: grigorevskaia.as@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8804-9914>)

Завьялова Светлана Алексеевна – врач-пульмонолог Центра внутренних болезней Клинико-диагностического центра «МЕДСИ» на Красной Пресне Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; тел.:

(903) 243-53-92; e-mail: krosh1005@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5588-3890>)

Svetlana A. Zavalova, Pulmonologist, Center for Internal Medicine, "MED-SI" Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Center, Joint Stock Company "MEDSI Group of Companies"; tel.: (903) 243-53-92; e-mail: krosh1005@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5588-3890>)

Маколин Олег Игоревич – заведующий отделением лучевой диагностики Клинико-диагностического центра «МЕДСИ» на Красной Пресне, врач-рентгенолог Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; тел.: (495) 755-58-75; e-mail: makolin.oi@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7483-9497>)

Oleg I. Makolin, Head of the Department of Radiation Diagnostics, "MED-SI" Krasnaya Presnya Clinical and Diagnostic Center, Joint Stock Company "MEDSI Group of Companies"; tel.: (495) 755-58-75; e-mail: makolin.oi@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7483-9497>)

Семенякин Игорь Владимирович – д. м. н., профессор, медицинский директор Акционерного общества «Группа Компаний МЕДСИ»; тел.: (495) 223-52-45; e-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>)

Igor V. Semeniakin, Doctor of Medicine, Professor, Medical Director, Joint Stock Company "MEDSI Group of Companies"; tel.: (495) 223-52-45; e-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>)

Участие авторов

Яровой М.Д. – анализ клинического случая, написание статьи, перевод на английский язык

Резник Е.В. – редактирование текста

Григорьевская А.С. – сбор и обработка материала, написание текста

Завьялова С.А. – подбор клинического случая, написание статьи

Маколин О.И. – сбор и обработка материалов, редактирование текста

Семенякин И.В. – редактирование текста

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

Authors Contribution

Iarovoi M.D. – analysis of the clinical case, writing the article, translation into English

Reznik E.V. – text editing

Grigorievskaya A.S. – collection and processing of the material, writing the text

Zavalova S.A. – clinical case selection, article writing

Makolin O.I. – collection and processing of the material, text editing

Semeniakin I.V. – 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.

Длительное наблюдение за пациентом с генерализованной формой саркоидоза и моноклональной гаммапатией

Г.Б.Абдуллаева , М.В.Кожевникова, Е.В.Фоминых, Д.В.Вычужанин, А.С.Тертычный, Ю.Н.Беленков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубцкая, 8, стр. 2

Резюме

Саркоидоз представляет собой системное гранулематозное заболевание неясной этиологии. В гранулематозный воспалительный процесс при саркоидозе могут быть вовлечены различные органы и системы, однако наиболее частыми мишенями поражения являются легкие и лимфатические узлы средостения. Саркоидоз и моноклональная гаммапатия неясного значения (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* – MGUS) является редким сочетанием, о котором в настоящее время существует ограниченное количество данных в научной литературе. Зафиксировано всего 10 случаев ассоциации этих нозологий. Возможная связь между злокачественными новообразованиями и саркоидозом остается предметом обсуждения на протяжении нескольких десятилетий. Данные, полученные в ходе проведенных исследований, противоречивы. На сегодняшний день убедительная доказательная база, подтверждающая взаимосвязь саркоидоза со злокачественными образованиями, отсутствует. **Целью** работы является демонстрация редкого длительного клинического наблюдения за пациентом с генерализованным саркоидозом и MGUS, у которого через 11 лет после установления диагноза саркоидоз развилась злокачественная эпителиоидноклеточная мезотелиома брюшины. **Заключение.** По данным приведенного клинического наблюдения проиллюстрировано многообразие клинических проявлений саркоидоза, подчеркнута значимость мультидисциплинарного подхода при диагностике и лечении редких форм течения данного заболевания. Внимание акцентировано на необходимости регулярного мониторинга состояния пациента, проведения онкопоиска и своевременной морфологической верификации.

Ключевые слова: саркоидоз, моноклональная гаммапатия, злокачественная эпителиоидноклеточная мезотелиома брюшины, злокачественные образования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Приведенные медицинские данные пациента использованы в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Абдуллаева Г.Б. и соавт., 2025

Для цитирования: Абдуллаева Г.Б., Кожевникова М.В., Фоминых Е.В., Вычужанин Д.В., Тертычный А.С., Беленков Ю.Н. Длительное наблюдение за пациентом с генерализованной формой саркоидоза и моноклональной гаммапатией. *Пульмонология*. 2025; 35 (6): 909–917. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-909-917

Long-term follow-up of a patient with generalized sarcoidosis and monoclonal gammopathy

Gulnora B. Abdullayeva , Maria V. Kozhevnikova, Ekaterina V. Fominykh, Dmitry V. Vychuzhanin, Alexander S. Tertychny, Yuri N. Belenkov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease with an unclear etiology. Various organs and systems may be involved in the granulomatous inflammatory process in sarcoidosis, but the lungs and lymph nodes of the mediastinum are the most common targets. Sarcoidosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a rare combination, with limited data about it in the scientific literature. Only 10 cases of such combinations have been recorded. The possible link between malignant neoplasms and sarcoidosis has been the subject of discussion for several decades. The data obtained in the conducted studies are contradictory. To date, there is no convincing evidence confirming the relationship of sarcoidosis with malignant tumors. **The aim** of the work is to present a rare clinical case of long-term follow-up of a patient with generalized sarcoidosis and MGUS, who developed malignant epithelioid cell mesothelioma of the peritoneum 11 years after the diagnosis of sarcoidosis. **Conclusion.** The given case illustrates the variety of clinical manifestations of sarcoidosis, emphasizes the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of rare forms of the course of this disease, and also focuses on the need for regular monitoring of the patient's condition, cancer screening, and timely morphological verification.

Key words: sarcoidosis, monoclonal gammopathy, malignant epithelial cell mesothelioma of the peritoneum, malignant formations.

Conflict of interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. Medical data of the patient is used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Abdullayeva G.B. et al., 2025

For citation: Abdullayeva G.B., Kozhevnikova M.V., Fominykh E.V., Vychuzhanin D.V., Tertychny A.S., Belenkov Yu.N. Long-term follow-up of a patient with generalized sarcoidosis and monoclonal gammopathy. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (6): 909–917 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-909-917

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных гранулем и мультисистемным поражением органов с активацией Т-клеток в зоне воспаления и высвобождением хемокинов и цитокинов [1, 2]. Несмотря на неясность этиологии саркоидоза, по результатам многочисленных исследований показано, что генетические, иммунологические и экологические факторы играют ключевую роль в его патогенезе [3, 4]. Связь саркоидоза с моноклональной гаммапатией (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* — MGUS) встречается редко, на сегодняшний день описано всего 10 случаев [5–13]. Связь между злокачественными новообразованиями и саркоидозом изучается с середины прошлого века. В 1990-х годах опубликованы сообщения о случаях диагностики рака после установления диагноза саркоидоз [14]. По данным эпидемиологических исследований получены противоречивые результаты — от отсутствия связи до увеличения риска злокачественных новообразований у пациентов с саркоидозом [15–17].

Приведено длительное клиническое наблюдение за пациентом с генерализованной формой саркоидоза и MGUS, у которого через 11 лет развилась злокачественная мезотелиома брюшины (ЗМБ). ЗМБ — редкое злокачественное новообразование, составляющее 5–30 % случаев мезотелиом. Диагностика затруднена из-за отсутствия специфических методов визуализации и биомаркеров. По данным компьютерной (КТ) и позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии выявляются патологические изменения, но их проявления неспецифичны — узловые образования в брыжейке или париетальной брюшине, утолщение висцеральной брюшины, асцит или поражения сальника. Для установления окончательного диагноза требуется морфологическое подтверждение. Основным методом лечения ЗМБ — радикальная циторедуктивная операция с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (ХТ) на основе платины. В ходе операции выполняются резекция пораженных участков брюшины, полная париетальная перитонеэктомия, оментэктомия и оценка лимфатических узлов (ЛУ). Ключевым фактором долгосрочной выживаемости — полная циторедукция. При ЗМБ 5-летняя общая выживаемость превышает 65 %, но для оптимальных результатов необходимы тщательное предоперационное обследование и высококвалифицированное хирургическое вмешательство. Наилучшие результаты отмечены у пациентов с эпителиоидной формой ЗМБ, низким индексом перитонеального рака и удовлетворительным общим состоянием [18].

Целью работы являлось описание редкого клинического длительного наблюдения за пациентом с генерализованным саркоидозом и MGUS, у которого через 11 лет после установления диагноза саркоидоз развилась эпителиоидноклеточная ЗМБ. На примере данного наблюдения продемонстрировано многообразие клинических проявлений саркоидоза, подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода при диагностике и лечении редких форм заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш. 1950 года рождения впервые обратился к пульмонологу в 2010 г. в связи с лимфаденопатией средостения, выявленной при рентгенографии легких во время предоперационного обследования по поводу септопластики. По данным рутинного обследования в противотуберкулезном диспансере микобактериоз не подтвердился. Пациент был госпитализирован в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) для верификации диагноза.

Из анамнеза: пациент никогда не курил, профессиональные вредности отрицает, наследственность по бронхолегочным и онкологическим заболеваниям не отягощена. Сопутствующая патология — гипертоническая болезнь 2-й степени, контролируемая телмисартаном (40 мг в сутки) и биспрололом (5 мг в сутки). На момент обращения жалобы ограничивались затрудненным носовым дыханием. При обследовании впервые выявлена моноклональная парапротеинемия с секрецией IgGκ (4,8 г / л) при нормальном уровне иммуноглобулинов (см. таблицу). Биохимические показатели, включая активность ангиотензинпревращающего фермента, экскрецию кальция в суточной моче и клинический анализ крови, — без изменений. По данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены перибронховаскулярные очаги диаметром до 6 мм в обоих легких, множественные увеличенные ЛУ средостения (16–20 мм), а также фиброз и тракционные бронхоэктазы в VI и X сегментах правого легкого (рис. 1). Показатели спирометрии — в пределах нормы. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) лимфаденопатии и гепатоспленомегалии не выявлено. Выполнена стерильная пункция, по результатам которой патологических отклонений в миелограмме не отмечено, за исключением повышения содержания плазматических клеток до 3,5 % (в норме — до 1 %). Для исключения лимфопролиферативного заболевания выполнена видеоторакоскопическая биопсия ЛУ средостения; при гистологическом исследовании подтвержден диагноз саркоидоз. Принимая во внимание отсутствие данных, указывающих на лимфопролиферативное заболевание и парапротеинемический гемобластоз, парапротеинемия была интерпретирована как MGUS. В связи с отсутствием лабораторных признаков активности саркоидоза и функциональных нарушений вентиляции легких была назначена антиоксидантная терапия с использованием альфа-токоферола и пентоксифиллина на срок 3 мес. В течение последующих 3 лет динамического наблюдения признаков прогрессирования саркоидоза не выявлено. Тем не менее уровень MGUS оставался в пределах 4,8–6,8 г / л. В связи с этим в феврале 2012 г. пациенту была проведена биопсия подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки с целью исключения амилоидоза; однако по результатам гистологического исследования амилоид не обнаружен.

В 2013 г. пациент отметил появление одышки при нагрузке, утомляемости и слабости. При обследовании выявлены гиперкальциурия (13,8 ммоль в сутки, норма — 2,5–7,50) и повышение секреции парапротеина (11,6 г / л). По данным МСКТ ОГК показана отрицательная динамика — новые очаги в легких и увеличение ЛУ средостения до 28 мм. В связи с прогрессированием саркоидоза начата терапия метилпред-

Таблица
Динамика лабораторных показателей за весь период наблюдения
Table
Dynamics of laboratory parameters over the entire observation period

Показатель	Референтные значения	2010	2013	2016	2017	2018	2019	2021	2022	2023	2024
Общий белок, г / л	57–82	80	79	78	76	78	69	67	80	77	72
Ca ²⁺ сыворотки крови, ммоль / л	2,15–2,58	2,4	2,1	2,4	2,3	2,3	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4
Ca ²⁺ в суточной моче	2,5–7,5	6,2	13,8 6,8	6,0	11,2	6,9	6,6	7,2	7,8	7,1	5,5
Содержание в сыворотке крови:											
• АПФ, U / л	20–70	58	70	62	66	–	–	68	–	72	68
• IgA, г / л	0,7–4,0	2,0	2,2	2,04	2,03	1,67	1,9	1,3	1,9	2,5	2,3
• IgM, г / л	0,4–2,3	1,7	1,6	1,57	1,45	1,15	2,4	0,85	2,0	1,8	1,7
• IgG, г / л	7–16	15,6	16,7	14,4	15,8	13,5	12,2	11,8	16,9	18,4	14,9
М-градиент, г / л		4,8	11,6	8,9	10,0	9,9	5,8	6,8	9,5	11,6	10,8
Белок Бенс–Джонса в суточной моче		–	–	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; Ig – иммуноглобулин.

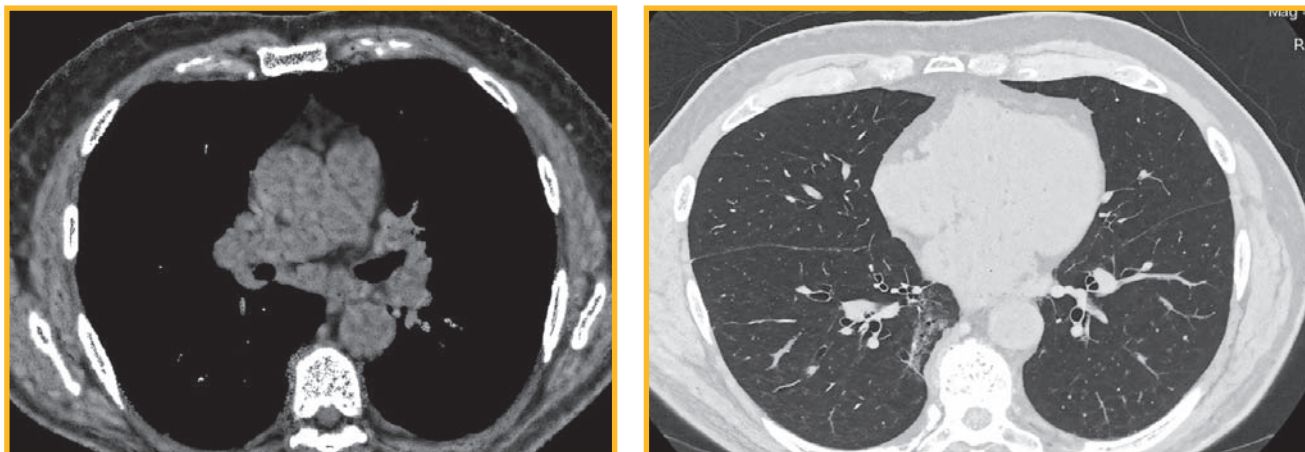


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: аксиальные срезы на уровне верхних и нижних отделов легких
Figure 1. Computed tomography of the chest organs: axial sections at the level of the upper and lower parts of the lungs

низолоном (16 мг в сутки) с постепенным снижением до 4 мг в течение 6 мес. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: уменьшение одышки, снижение размеров ЛУ до 12 мм, сокращение количества легочных очагов, нормализация кальциурии (6,8 ммоль в сутки) и снижение М-градиента (7,3 г / л). В ноябре 2013 г. на фоне желтухи, вызванной холангиогенными абсцессами печени, терапия глюкокортикостероидами была прекращена. По данным магнитно-резонансной холангиографии и пункционной биопсии печени саркоидное поражение желчных протоков было исключено. Пациенту выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

С 2013 по 2015 г. наблюдалась стойкая ремиссия саркоидоза без признаков прогрессирования. В этот период проводилась курсовая антиоксидантная терапия. В 2015 г. по результатам иммунохимического исследования выявлен рост парапротеина до 8,9 г / л в сыворотке крови и впервые зафиксированы следы белка Бенс–Джонса в суточной моче; потребовалось исключение множественной миеломы. При гистологическом исследовании костного мозга показаны реактивные изменения гемопоэза без признаков парапроте-

инемического гемобластоза. Выявленный гистологический паттерн соответствовал MGUS.

В 2016 г. на фоне возобновления одышки при холтеровском мониторинге был впервые зафиксирован эпизод фибрилляции предсердий (ФП) длительностью 12 ч. Назначена антиаритмическая терапия сотагексалом (80 мг в сутки) и антикоагулянтная терапия ривароксобаном (20 мг в сутки). По данным эхокардиографии выявлено умеренное расширение предсердий (левое – 75 мл, правое – 63 мл) при сохранной фракции выброса (55 %) и отсутствии легочной гипертензии. Возникновение ФП, несмотря на контролирующую гипертоническую болезнь, вызвало подозрение на саркоидное поражение сердца. Для исключения AL-амилоидоза выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки, амилоид не обнаружен. Кроме того, был исключен транстеритиновый (A-TTR) амилоидоз: проведено генетическое исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*, ответственного за развитие наследственного амилоидоза, с использованием метода прямого секвенирования. По результатам анализа патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотид-

ной последовательности гена *TTR* не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием выявлена гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) до 13 мм, в отсроченные фазы контрастирования отмечалось линейное интрамиокардиальное накопление контрастного вещества по всей МЖП, ближе к правому желудочку, на уровне средней трети – интрамиокардиальное накопление по заднеперегородочному сегменту и очаг по переднеперегородочному сегменту. Таким образом, при выявленной МРТ-картине гипертрофии и изменений миокарда неишемического генеза, преимущественно МЖП, с высокой степенью вероятности указывалось на саркоидное поражение миокарда. Начата терапия метилпреднизолоном (24 мг в сутки) с постепенным снижением до 8 мг в течение 12 мес. На фоне терапии отмечено уменьшение одышки, при контрольном холтеровском мониторинге пароксизмы ФП не регистрировались, при контрольной МРТ сердца через 1 год признаков саркоидного поражения сердца не выявлено.

С 2018 по 2021 г. состояние пациента оставалось стабильным: по результатам МСКТ ОГК существенной динамики в легких и размеров ЛУ не выявлено. Однако в 2021 г. по данным КТ ОБП обнаружена картина канцероматоза брюшины. Проводился дифференциальный диагноз между саркоидным и метастатическим поражением. При онкологическом обследовании (эзофагогастродуоденоскопия,

колоноскопия, КТ органов малого таза, ОГК и УЗИ щитовидной железы) первичного очага не обнаружено. Для верификации диагноза было принято решение о проведении диагностической лапароскопии. Однако на тот момент пациент отказался от инвазивного исследования.

В 2022 г. при контрольной КТ ОБП наблюдалась отрицательная динамика в виде распространенного канцероматоза и появления асцита (рис. 2) при отсутствии каких-либо других клинических проявлений и жалоб. По данным КТ ОГК изменений в размерах ЛУ средостения и количестве очагов в легких не показано. Патологических отклонений по результатам клинического анализа крови не отмечено, однако при иммунохимическом исследовании сывороточных белков и мочи установлена тенденция к увеличению уровня парапротеина IgGκ (9,5 г / л), сохранялось наличие следового количества белка Бенс-Джонса.

С целью верификации диагноза выполнена лапароскопия с биопсией сальника и брюшины. Интраоперационно выявлен диффузный канцероматоз с преимущественной локализацией опухолевых отсеков на правом и левом куполах диафрагмы с распространением на печень (рис. 3), петли тонкой кишки, утолщение и уплотнение большого сальника за счет опухоли с распространением на дистальную часть желудка, поверхности восходящей и нисходящей ободочной кишки. PCIsurg > 20.

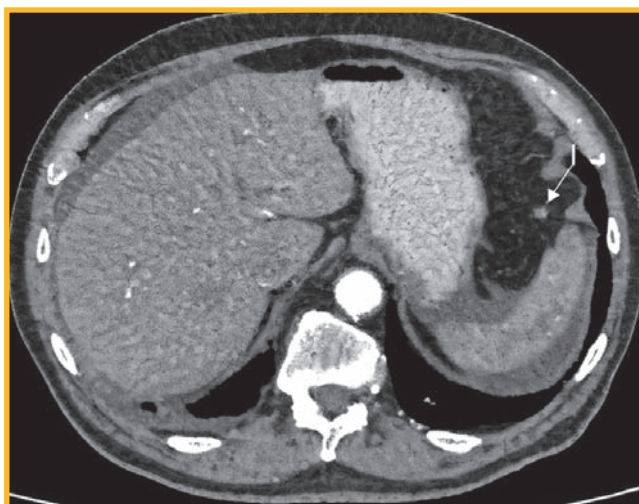


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости: аксиальные срезы на уровне верхних и средних отделов брюшной полости

Figure 2. Computed tomography of the abdominal organs: axial sections at the level of the upper and middle abdominal cavity

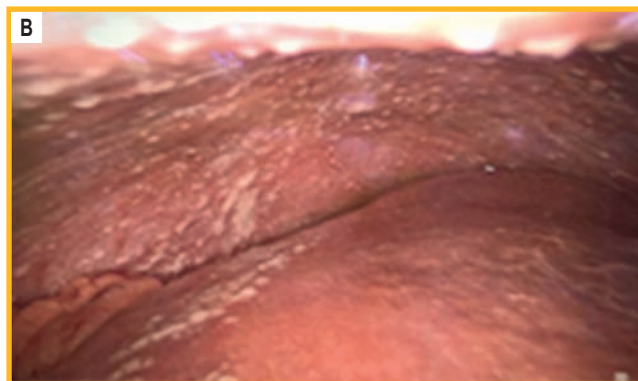


Рис. 3. А – просовидные множественные высыпания на париетальной брюшине, круглой и серповидной связках печени; В – просовидные высыпания на диафрагмальной поверхности печени и правом куполе диафрагмы (интраоперационная фотография)

Figure 3. A, Prosoid multiple rashes on the parietal peritoneum, round and sickle-shaped ligaments of the liver; B, prosoid rashes on the diaphragmatic surface of the liver and the right dome of the diaphragm (intraoperative photograph)

При морфологическом исследовании верифицирована опухоль, состоящая из клеток с округлыми, местами пузырьковидными ядрами, часть клеток — с нечеткими мелкими ядрышками и хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой. Опухоль содержит участки с формированием папиллярных структур и солидные очаги с десмопластической реакцией окружающей стромы, местами отмечалось отложение псаммомных телец (рис. 4). По результатам морфологического исследования сделано заключение о наличии перитонеальной ЗМБ, эпителиоидный гистологический вариант строения. Для подтверждения диагноза было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Получено позитивное окрашивание опухолевых клеток в реакциях с кальретинином, D2-40, СК7, HMBE-1 и ОСК (рис. 5). Реакции с WT1 и СК20 оказались негативными. По результатам морфологического исследования диагноз мезотелиома подтвержден. Дополнительно было проведено определение MSI-статуса опухоли и ее пролиферативной активности. В ткани опухоли по данным ИГХ-реакции с MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 выявлена сохранившаяся в ядрах опухолевых клеток позитивная экспрессия перечисленных маркеров. По результатам исследований потери экспрессии маркеров микросателлитной нестабильности не показано. Опухоль отнесена к микросателлитно стабильным (pMMR / MSS). При реакции с Ki67 (MIB 1) индекс пролиферации клеток опухоли составил 10 %.

Пациент направлен в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где проведены 2 курса ХТ по схеме пеметрексед + карбоплатин. В июле 2022 г. выполнена циторедуктивная операция: париетальная перитонэктомия, резекция большого сальника, иссечение метастазов передней брюшной стенки с гипертермической внутривнутрибрюшинной ХТ (цисплатин). Затем проведено 4 курса адьювантной ХТ (пеметрексед + карбоплатин). В декабре 2022 г. по данным ПЭТ-КТ повышенного метаболического накопления в брюшной полости не выявлено, за исключением небольшого количества жидкости. При контрольном обследовании в сентябре 2024 г. по данным ПЭТ-КТ обнаружены мягкотканые узлы в передней брюшной стенке (до 8 мм, $SUV_{max} = 3,6$), при сохранении уплотнения брюшины с низким метаболизмом и незначительного количества жидкости. ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства и периферические не увеличены; внутригрудные ЛУ прежних размеров. При биопсии очага подтверждена эпителиоидная мезотелиома. Учитывая удовлетворительное состояние и длительную ремиссию, решено воздержаться от хирургического вмешательства. Проведено 4 курса реиндукционной полихимиотерапии по схеме пеметрексед + карбоплатин.

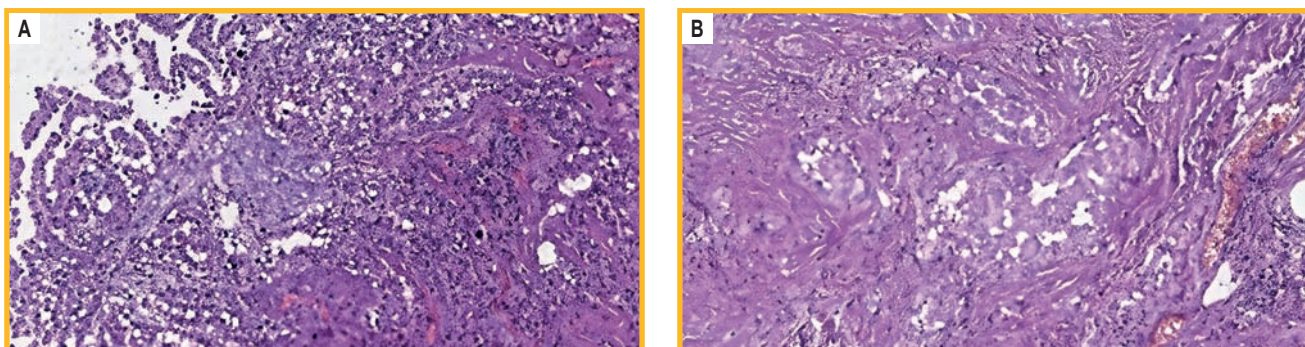


Рис. 4. А — опухоль солидно-папиллярного строения с формированием длинных тонких сосочков и тяжей опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 240$; В — гнезда опухолевых клеток, формирующие псевдопапиллярные структуры в центральных отделах и расположенные в склерозированной и гиалинизированной окружающей строме. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 240$

Figure 4. A, a tumor of solid papillary structure with the formation of long thin papillae and strands of tumor cells. Hematoxylin and eosin staining; $\times 240$; B, nests of tumor cells forming pseudopapillary structures in the central sections and located in the sclerosed and hyalinized surrounding stroma. Hematoxylin and eosin staining; $\times 240$

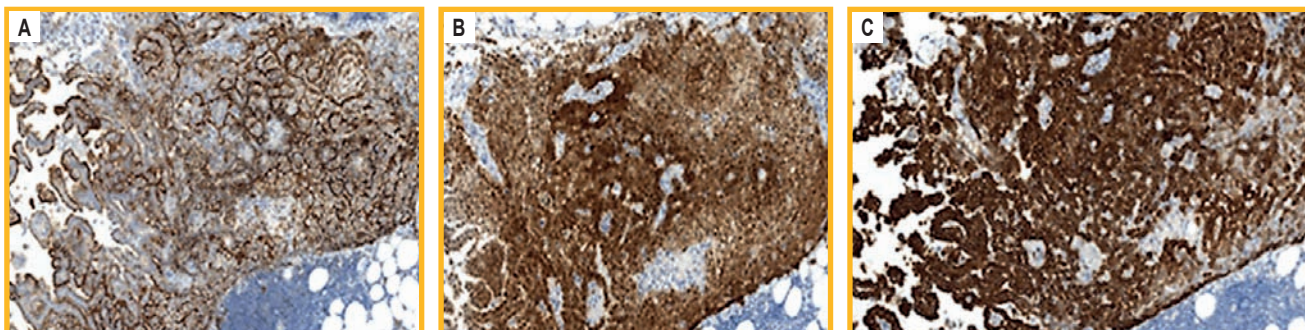


Рис. 5. Результаты иммуногистохимического типирования опухоли: А — позитивное апикальное мембранное окрашивание опухолевых клеток в реакции с D2-40; В — позитивное мембранно-цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток в реакции на кальретинин; С — позитивное мембранно-цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток в реакции с СК7. Иммуногистохимические реакции были проведены на иммуностейнере Ventana (Roche, Швейцария)

Figure 5. Results of immunohistochemical tumor typing: A, positive apical membrane staining of tumor cells in reaction with D2-40; B, positive membrane-cytoplasmic staining of tumor cells in reaction with calretinin; C, positive membrane-cytoplasmic staining of tumor cells in reaction with CK7. Immunohistochemical reactions were performed on a Ventana immunostainer (Roche, Switzerland)

Обсуждение

По результатам длительного наблюдения за пациентом с генерализованной формой саркоидоза, подтвержденного морфологически и сопровождающегося поражением легких, ЛУ средостения и сердца, продемонстрировано редкое сочетание саркоидоза с MGUS. В литературе описано лишь 10 подобных случаев: в 30 % случаев первоначальным диагнозом был саркоидоз, в 30 % — MGUS. У 1 пациента через 4 года развилась множественная миелома, у другого — лимфома, у 1 пациентки — амилоидоз сердца.

При обсуждении возможного амилоидоза сердца его отсутствие при гистологическом исследовании жировой клетчатки, результаты генетического тестирования на TTR-амилоидоз и хороший ответ на терапию глюкокортикостероидами позволили с высокой степенью вероятности исключить этот диагноз, что было также подтверждено положительной динамикой изменений по данным МРТ сердца через 1 год лечения.

MGUS, характеризующийся клональной пролиферацией плазматических клеток, может трансформироваться в множественную миелому. Для исключения миеломной болезни было проведено гистологическое исследование костного мозга, на морфологическом уровне данных за гемобластоз не получено, что позволило интерпретировать MGUS как самостоятельную нозологию.

Согласно одной из теорий патогенеза саркоидоза, хроническая стимуляция иммунной системы, активация CD4⁺ Т-хелперов и подавление CD8⁺ Т-регуляторных клеток с повышенной продукцией цитокинов могут стимулировать В-клетки, приводя к поликлональной гипергаммаглобулинемии. Предполагается, что у части пациентов поликлональная пролиферация переходит в моноклональную, вызывая MGUS [9]. Однако эпидемиологические данные, подтверждающие повышенный риск плазмоклеточной дискразии у пациентов с саркоидозом, отсутствуют.

По данным крупного исследования *J. Shah et al.* проанализирована возможная связь между саркоидозом и гематоонкологическими нарушениями, включая множественную миелому. В США изучены данные взрослых участников ($n = 235\ 161$), среди которых выявлено 1 180 случаев саркоидоза (средний срок наблюдения — 9,6–6,6 года). Контрольную группу составили 4 720 пациентов. Показана достоверная ассоциация саркоидоза с MGUS (3 % vs 2 %; скорректированный относительный риск (ОР) — 1,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,04–2,4). У пациентов с MGUS риск саркоидоза увеличивался в 1,6 раза, однако связь с онкогематологическими заболеваниями, множественной миеломой или амилоидозом не обнаружена. Саркоидоз, характеризующийся хроническим воспалением, коррелировал с повышенной вероятностью MGUS, но не с множественной миеломой, что свидетельствует о редком переходе от MGUS к миеломе при саркоидозе. Для изучения этой ассоциации и прогноза необходимы дальнейшие исследования [19].

Через 11 лет наблюдения выявлены патологические изменения в брюшине, что стало неожиданностью,

поскольку пациент не предъявлял жалоб со стороны пищеварительной системы. При онкологическом скрининге первичного опухолевого очага не обнаружено, потребовалась диагностическая лапароскопия, на которую пациент согласился лишь через 1 год, когда была зарегистрирована отрицательная динамика по данным МСКТ ОБП.

Связь между саркоидозом и злокачественными новообразованиями продолжает оставаться предметом спора. На протяжении многих лет ведется обсуждение, является ли эта ассоциация простым совпадением или результатом общего патофизиологического процесса. Считается, что у пациентов с саркоидозом существует повышенный риск развития рака, поскольку это системное воспалительное заболевание, что может способствовать возникновению злокачественных образований. Тем не менее результаты исследований в этой области остаются противоречивыми.

В ходе ретроспективного (2000–2024) исследования *A.M. Di Francesco et al.* проанализированы данные пациентов ($n = 287$) с саркоидозом. У 36 (12,5 %) выявлен рак: у 63,9 % он предшествовал саркоидозу, у 27,8 % диагностирован одновременно, у 8,3 % развился после саркоидоза. Таким образом, при анализе данных всей выборки пациентов ($n = 287$) с саркоидозом установлено, что рак предшествовал саркоидозу у 8 % пациентов, был сопутствующим у 3,5 % и выявлен после саркоидоза у 1 %, что указывает на редкость последнего варианта [20].

Взаимосвязь саркоидоза со злокачественными новообразованиями изучалась в исследовании *P. Ungprasert et al.* (1976–2013) на выборке пациентов ($n = 345$) с впервые выявленным саркоидозом: внутригрудным ($n = 205$) и внелегочным ($n = 140$) поражением. Контрольная группа — 690 пациентов. Средний срок наблюдения — 12,9 и 12,5 года соответственно. Существенных различий в распространенности злокачественных новообразований между группами не выявлено, однако риск гемобластозов был почти вдвое выше у пациентов с экстраторакальным саркоидозом по сравнению с подгруппой с внутригрудной формой, это указывает на то, что риск злокачественных образований может возрастать у лиц с более распространенным заболеванием [21].

В ретроспективном исследовании *T. Tamada et al.* с участием пациентов с саркоидозом ($n = 277$) онкологические заболевания диагностированы у 52 (18,8 %) пациентов, среди которых преобладали женщины старшего возраста. Наиболее частыми новообразованиями являлись рак молочной железы (22,6 %), желудка (12,9 %) и легких (11,3 %). У 57,1 % пациентов с раком молочной железы он предшествовал саркоидозу. Высокая частота случаев саркоидоза после хирургического удаления рака молочной железы может свидетельствовать о возможной причинно-следственной связи между злокачественными новообразованиями и развитием саркоидоза. Данное исследование указывает также на более высокую заболеваемость саркоидозом и злокачественными новообразованиями в Японии по сравнению с западными странами [22].

По результатам метаанализа *M. Bonifazi et al.* (16 исследований; $n > 25\ 000$) показано, что общий ОР развития всех инвазивных видов рака составил 1,19 (95%-ный ДИ – 1,07–1,32). При анализе риска возникновения новообразований по отдельным системам показано значительное увеличение вероятности развития рака кожи (ОР – 2,00; 95%-ный ДИ – 1,69–2,36), заболеваний органов кровотока (ОР – 1,92; 95%-ный ДИ – 1,41–2,62), верхних отделов пищеварительного тракта (ОР – 1,73; 95%-ный ДИ – 1,07–2,79), почек (ОР – 1,55; 95%-ный ДИ – 1,21–1,99), печени (ОР – 1,79; 95%-ный ДИ – 1,03–3,11) и колоректального рака (ОР – 1,33; 95%-ный ДИ – 1,07–1,67) [23].

При полноте результатов данных исследований следует сконцентрировать внимание на необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи между саркоидозом и злокачественными новообразованиями и поиске патогенетических механизмов, составляющих основу данной ассоциации.

Таким образом, по результатам представленного клинического наблюдения продемонстрировано разнообразие и непредсказуемость клинической картины саркоидоза. В соответствии с имеющимися клиническими проявлениями разработана последовательная тактика диагностических мероприятий, направленных на исключение дебюта гемобластоза и других онкологических заболеваний. Оценка состояния пациента базировалась на многокомпонентном подходе, включающем лабораторные исследования, визуализацию, морфологическое подтверждение и терапевтические вмешательства.

Эффективность предпринятых мер подтверждена достигнутой стабилизацией состояния, однако возникновение ЗМБ спустя 11 лет после установления диагноза саркоидоз подчеркивает необходимость постоянного наблюдения и оценки динамики состояния пациента (см. таблицу).

Заключение

Сочетание генерализованного саркоидоза и MGUS в клинической практике встречается крайне редко, в связи с этим для раннего выявления возможных неоплазий требуется тщательный динамический мониторинг. По результатам представленного клинического наблюдения не только подчеркивается значимость мультидисциплинарного подхода при диагностике и лечении редких и сложных заболеваний, таких как саркоидоз и мезотелиома, но и акцентируется внимание на необходимости онкологической настороженности и регулярного мониторинга состояния пациента.

Литература

1. 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.
2. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
3. Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
4. Chen E.S., Moller D.R. Etiologies of sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 6–18. DOI: 10.1007/s12016-015-8481-z.
5. Antela López A., Antúnez López J., Pérez Crespo S. et al. [Association of sarcoidosis, diffuse centroblastic-centrocytic lymphoma and IgM monoclonal gammopathy in the same female patient]. *Med. Clín. (Barc.)*. 1992; 98 (9): 342–344.
6. Sharma A. M., Fried J., Sharma O. P. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in sarcoidosis. Two case reports. *Sarcoidosis*. 1992; 9 (1): 70–72. Available at: <https://europepmc.org/article/med/1344048>
7. Berner B., Schulz E., Wieneke U. et al. Rasch progrediente niereninsuffizienz als primärmanifestation einer systemischen sarkoidose. *Med. Klin. (Munich)*. 1999; 94 (12): 690–694. DOI: 10.1007/bf03044760.
8. Sen F., Mann K. P., Medeiros L. J. Multiple myeloma in association with sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126 (3): 365–368. DOI: 10.5858/2002-126-0365-MMIAWS.
9. Saad T., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. [Chronic stimulation of the immune system in sarcoidosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance]. *Harefuah*. 2009; 148 (12): 809–810. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/41100852> (in Hebrew).
10. Ghafoor A., Almakki A. Renal confined sarcoidosis: natural history and diagnostic challenge. *Avicenna J. Med.* 2014; 4 (2): 44–47. DOI: 10.4103/2231-0770.130346.
11. Gubatan J., Wang X., Louissaint A. et al. Hypercalcemia associated with isolated bone marrow sarcoidosis in a patient with underlying monoclonal gammopathy of undetermined significance: case report and review of literature. *Biomark. Res.* 2016; 4 (1): 18. DOI: 10.1186/s40364-016-0072-5.
12. Abdulai R., Englert J. A. Sarcoid-associated with MGUS: an atypical presentation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A5054. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5054.
13. Amaral A.F., Oliveira M.R., Arimura F. E. et al. Association of sarcoidosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance and cardiac amyloidosis: a case report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A3385. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A3385.
14. Suen J.S., Forse M.S., Hyland R.H., Chan C.K. The malignancy-sarcoidosis syndrome. *Chest*. 1990; 96 (5): 1300–1301. DOI: 10.1378/chest.98.5.1300.
15. Asklung J., Grunewald J., Eklund A. et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1668–1672. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9904045.
16. Ji J., Shu X., Li X. et al. Cancer risk in hospitalized sarcoidosis patients: a follow-up study in Sweden. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (6): 1121–1126. DOI: 10.1093/annonc/mdn767.
17. Ungprasert P., Srivali N., Wijarnprecha K. et al. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014; 19 (7): 993–998. DOI: 10.1111/resp.12369.
18. Steadman J.A., Grotz T.E. Principles of surgical management of peritoneal mesothelioma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (9): 981–986. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7055.
19. Shah J.T., Richardson W.M., Mazori D.R. et al. Sarcoidosis is associated with hematologic comorbidities: a cross-sectional study in the all of us research program. *Chest*. 2024; 165 (6): 1444–1447. DOI: 10.1016/j.chest.2024.01.017.
20. Di Francesco A.M., Pasciuto G., Verrecchia E. et al. Sarcoidosis and cancer: the role of the granulomatous reaction as a double-edged sword. *J. Clin. Med.* 2024, 13 (17): 5232. DOI: 10.3390/jcm13175232.
21. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Risk of malignancy among patients with sarcoidosis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69 (1): 46–50. DOI: 10.1002/acr.22941.
22. Tamada T., Nara M., Murakami K. et al. The clinical features of patients with sarcoidosis and malignant diseases in Japan. *Intern. Med.* 2021; 60 (2): 209–216. DOI: 10.2169/internalmedicine.5441-20.

23. Bonifazi M., Bravi F., Gasparini S. et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2015; 147 (3): 778–791. DOI: 10.1378/chest.14-1475.

Поступила: 26.01.25
Принята к печати: 10.04.25

References

- 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).
- ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
- Valeyre D., Prasse A., Nunes H. et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014; 383 (9923): 1155–1167. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Chen E.S., Moller D.R. Etiologies of sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 6–18. DOI: 10.1007/s12016-015-8481-z.
- Antela López A., Antúnez López J., Pérez Crespo S. et al. [Association of sarcoidosis, diffuse centroblastic-centrocytic lymphoma and IgM monoclonal gammopathy in the same female patient]. *Med. Clin. (Barc.)*. 1992; 98 (9): 342–344.
- Sharma A. M., Fried J., Sharma O. P. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in sarcoidosis. Two case reports. *Sarcoidosis*. 1992; 9 (1): 70–72. Available at: <https://europepmc.org/article/med/1344048>
- Berner B., Schulz E., Wieneke U. et al. Rasch progrediente niereninsuffizienz als primärmanifestation einer systemischen sarkoidose. *Med. Klin. (Munich)*. 1999; 94 (12): 690–694. DOI: 10.1007/bf03044760.
- Sen F., Mann K. P., Medeiros L. J. Multiple myeloma in association with sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002; 126 (3): 365–368. DOI: 10.5858/2002-126-0365-MMIAWS.
- Saad T., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. [Chronic stimulation of the immune system in sarcoidosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance]. *Harefuah*. 2009; 148 (12): 809–810. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/41100852> (in Hebrew).
- Ghafoor A., Almakki A. Renal confined sarcoidosis: natural history and diagnostic challenge. *Avicenna J. Med.* 2014; 4 (2): 44–47. DOI: 10.4103/2231-0770.130346.
- Gubatan J., Wang X., Louissaint A. et al. Hypercalcemia associated with isolated bone marrow sarcoidosis in a patient with underlying monoclonal gammopathy of undetermined significance: case report and review of literature. *Biomark. Res.* 2016; 4 (1): 18. DOI: 10.1186/s40364-016-0072-5.
- Abdulai R., Englert J. A. Sarcoid-associated with MGUS: an atypical presentation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A5054. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5054.
- Amaral A.F., Oliveira M.R., Arimura F. E. et al. Association of sarcoidosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance and cardiac amyloidosis: a case report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A3385. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A3385.
- Suen J.S., Forse M.S., Hyland R.H., Chan C.K. The malignancy-sarcoidosis syndrome. *Chest*. 1990; 96 (5): 1300–1301. DOI: 10.1378/chest.98.5.1300.
- Askling J., Grunewald J., Eklund A. et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1668–1672. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9904045.
- Ji J., Shu X., Li X. et al. Cancer risk in hospitalized sarcoidosis patients: a follow-up study in Sweden. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (6): 1121–1126. DOI: 10.1093/annonc/mdn767.
- Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K. et al. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014; 19 (7): 993–998. DOI: 10.1111/resp.12369.
- Steadman J.A., Grotz T.E. Principles of surgical management of peritoneal mesothelioma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (9): 981–986. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7055.
- Shah J.T., Richardson W.M., Mazori D.R. et al. Sarcoidosis is associated with hematologic comorbidities: a cross-sectional study in the all of us research program. *Chest*. 2024; 165 (6): 1444–1447. DOI: 10.1016/j.chest.2024.01.017.
- Di Francesco A.M., Pasciuto G., Verrecchia E. et al. Sarcoidosis and cancer: the role of the granulomatous reaction as a double-edged sword. *J. Clin. Med.* 2024, 13 (17): 5232. DOI: 10.3390/jcm13175232.
- Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Risk of malignancy among patients with sarcoidosis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69 (1): 46–50. DOI: 10.1002/acr.22941.
- Tamada T., Nara M., Murakami K. et al. The clinical features of patients with sarcoidosis and malignant diseases in Japan. *Intern. Med.* 2021; 60 (2): 209–216. DOI: 10.2169/internalmedicine.5441-20.
- Bonifazi M., Bravi F., Gasparini S. et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2015; 147 (3): 778–791. DOI: 10.1378/chest.14-1475.

Received: January 26, 2024

Accepted for publication: April 10, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Абдуллаева Гульнора Бурхановна — к. м. н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-17-00; e-mail: abdullaeva_g_b@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 3837-9124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>)

Гульнора В. Абдуллаева, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Pulmonological Department, University Clinical Hospital No.1 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-17-00; e-mail: abdullaeva_g_b@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 3837-9124; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>)

Кожевникова Мария Владимировна — к. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 8501-9812; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1325-7342>)

Maria V. Kozhevnikova, Candidate of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 8501-9812; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1325-7342>)

Фоминых Екатерина Викторовна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-58-86;

e-mail: fominykh_e_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>)

Ekaterina V. Fominykh, Candidate of Medicine, Head of the Department of Radiological Diagnostics, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-58-86; e-mail: fominykh_e_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0288-7656>)

Вычужанин Дмитрий Викторович — к. м. н. заведующий отделением хирургии № 2 Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-58-86; e-mail: vychuzhanin_d_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6099-1801>)

Dmitry V. Vychuzhanin, Candidate of Medicine, Oncologist, Head of the Department of Surgery No.2, University Clinical Hospital No.1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-58-86; e-mail: vychuzhanin_d_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6099-1801>)

Тертычный Александр Семенович — д. м. н., профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-34-77; e-mail: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5150-0535; Author ID: 450280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>)
Alexander S. Tertychny, Doctor of Medicine, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-34-77; e-mail: @staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5150-0535; Author ID: 450280; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>)

Беленков Юрий Никитич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-43; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5661-4691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>)

Yuri N. Belenkov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-46-43; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 5661-4691; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>)

Участие авторов

Абдуллаева Г.Б. — концепция, дизайн описания клинического случая, курация пациента, написание текста

Кожевникова М.В. — редактирование текста

Фоминых Е.В. — анализ и интерпретация результатов исследования.

Вычужанин Д.В. — хирургическое пособие, анализ и интерпретация результатов

Тертычный А.С. — проведение морфологического исследования биопсийного материала, анализ и формирование заключения

Беленков Ю.Н. — утверждение окончательного варианта статьи
Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Abdullaeva G.B. — concept, design of a clinical case description, patient supervision, text writing

Kozhevnikova M.V. — text editing

Fominykh E.V. — analysis and interpretation of research results

Vychuzhanin D.V. — surgical intervention, analysis and interpretation of results

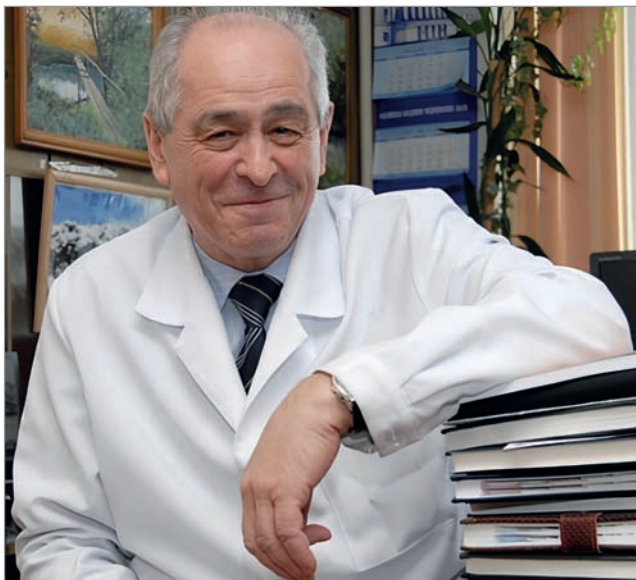
Tertychny A.S. — conducting a morphological examination of the biopsy material and forming a conclusion

Belenkov Yu.N. — approval of the final version of the article

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

Яков Нахманович Шойхет. К 85-летию со дня рождения

Yakov N. Shoykhet. To the 85th birthday



18 декабря отмечает юбилейную дату доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (АГМУ), заслуженный деятель науки Яков Нахманович Шойхет.

Я.Н.Шойхет родился 18 декабря 1940 г. на Украине в Старокопачинском Хмельницкой области в семье фельдшера и медицинской сестры. В 1958 г. поступил на лечебный факультет АГМУ. В 1964 г. по окончании с отличием института Яков Нахманович был направлен на работу врачом-ординатором хирургического отделения железнодорожной больницы ст. Барнаул. В сентябре 1965 г. вступил в должность ассистента кафедры факультетской хирургии под руководством профессора И.И.Неймарка. С этого времени вся его дальнейшая трудовая жизнь связана с АГМУ.

Постоянно совершенствуя свое профессиональное мастерство хирурга и преподавателя, Яков Нахманович активно занимался научной работой. В 1969 г. блестяще защитил кандидатскую диссертацию «Аутогемотрансфузия в хирургии легких», по результатам исследования в 1972 г. опубликована монография «Очерки хирургии легких». В 1983 г. Яков Нахманович успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Нарушения гемодинамики и их коррекция при хирургическом лечении рака легкого».

Среди научных интересов Я.Н.Шойхета — проблемы торакальной хирургии, пульмонологии, хирургии печени и внепеченочных желчных путей, сосудистой хирургии. Я.Н.Шойхет является научным руководителем Алтайского регионального пульмонологического центра и Алтайского краевого гепатологического центра.

В связи с возникшим напряжением в ряде населенных пунктов из-за рождения детей с выраженной желтухой Я.Н.Шойхет осуществлял научное руководство программой Минздрава России. В разных населенных пунктах были установлены несколько разных причин и разработаны меры по устранению влияния вредных факторов и ликвидации последствий их воздействия.

В рамках Алтайского краевого когортного исследования (Семипалатинск) с участием европейских и американских ученых Я.Н.Шойхет являлся сопредседателем (1994—2008) международного научного проекта по изучению отдаленных последствий ядерных испытаний для здоровья населения и окружающей среды.

Я.Н.Шойхет является соавтором 1 644 научных работ, 58 монографий (в т. ч. 3 зарубежных), 8 федеральных руководств для практических врачей, первого регионального руководства, рекомендованного экспертным советом по рецензированию учебных изданий ФГАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебных пособий для врачей, ординаторов, издания 80 лекций по хирургии под редакцией академика В.С.Савельева (Москва), 35 учебных пособий.

Под научным руководством и при научных консультациях Я.Н.Шойхета защищено 35 докторских и 87 кандидатских диссертаций.

За вклад в развитие здравоохранения и научные достижения в области медицины Яков Нахманович неоднократно награждался и поощрялся. Среди многочисленных наград — орден Почета (2001); орден «За заслуги перед Алтайским краем» II (2007) и I (2015) степени; звание «Почетный гражданин Алтайского края» (2009); юбилейная медаль Алтайского края (2017); нагрудный знак «Отличнику здравоохранения» (1993); медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2016); нагрудный знак МЧС России «Почетный знак МЧС России» (2002); медаль «Совет Федерации. 20 лет» (2013); золотая медаль имени Н.Н.Блохина (2012). Я.Н.Шойхет — лауреат премии Алтайского края в области науки и техники (2012), в 2022 г. за большой вклад в развитие здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу награжден одной из высших государственных наград Российской Федерации — орденом Александра Невского, став первым жителем Алтайского края, удостоенным этой награды.

Высочайший профессионализм, эрудиция, огромная работоспособность, принципиальность и доброжелательность Якова Нахмановича заслуживают глубокого уважения.

Редакция журнала «Пульмонология», сотрудники и ученики поздравляют Якова Нахмановича со знаменательной датой, желают ему здоровья и активного долголетия, воплощения самых амбициозных целей и интересных идей!

Памяти Льва Константиновича Богуша

Memory of Lev K. Bogush



3 марта 2025 г. исполнилось 120 лет со дня рождения выдающегося советского хирурга, ученого и педагога, основоположника хирургии туберкулеза легких в нашей стране, создателя отечественной школы торакальных хирургов, заведующего кафедрой торакальной хирургии Центрального института усовершенствования врачей и руководителя хирургической клиники Центрального института туберкулеза АМН СССР Льва Константиновича Богуша.

Лев Константинович родился 3 марта 1905 г. В 1928 г. окончил медицинский факультет Нижегородского университета и начал работать хирургом в сельской больнице. Уже в начале своей деятельности молодой хирург опубликовал в медицинских журналах свои первые работы, посвященные вопросам анестезии, оперативного лечения аневризм сосудов, пластическим операциям.

В 1934 г. Лев Константинович был назначен заведующим хирургическим отделением Горьковского областного противотуберкулезного диспансера и одновременно занял должность ассистента хирургической клиники Горьковского медицинского института. Талант и высокая работоспособность вскоре принесли плоды. Лев Константинович опубликовал свою модификацию одномоментной декостации верхушки легкого при туберкулезе с кавернами и предложил новый инструмент для операции экзереза диафрагмального нерва. В 1937 г. Л.К.Богуш успешно защитил кандидатскую диссертацию, в которой обобщил результаты лечения туберкулеза легких путем создания застойной гиперемии перевязкой легочных вен. В 1939 г. он одним из первых в стране выполнил удаление доли легкого по поводу нагноившихся бронхоэктазов.

В годы Великой Отечественной войны Л.К.Богуш начал свой путь в качестве хирурга медсанбата, в 1942 г. был назначен главным хирургом 6-й армии. Его доклады на армейских и фронтовых медицинских

конференциях посвящены актуальным вопросам хирургического лечения ранений груди, живота, верхних конечностей. Он предложил новую классификацию ранений и повреждений груди, разработал методику лечения и реабилитации легкораненых. В 1943 г. Лев Константинович защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение туберкулеза легких путем перевязки легочно-долевых вен».

В 1946 г. Л.К.Богуш начал работать в Центральном институте туберкулеза, став бессменным руководителем хирургической клиники, на базе которой организовал и возглавил кафедру легочной, позднее — торакальной хирургии. В сотрудничестве с терапевтами, морфологами, биохимиками и патофизиологами Л.К.Богуш развивает хирургическое направление фтизиатрии. Лев Константинович является автором известного метода гидравлической препаровки плевральных спаек в сочетании с искусственным пневмотораксом и метода селективной торакопластики с апиколизом и ушиванием верхушки легкого, им разработана методика послеоперационного ведения больных после кавернотомии, создана система лечения эмпием плевры разными методиками. В 1947 г. Л.К.Богуш успешно выполнил первую в СССР пневмонэктомию при туберкулезе легких, что имело большое значение для дальнейшего развития фтизиохирургии. Л.К.Богушем были детально разработаны показания к резекционным вмешательствам на легких, техника их выполнения и правила послеоперационного ведения больных.

Лев Константинович выделил своеобразную форму туберкулеза легких — казеому и научно обосновал показания к ее оперативному удалению. Всеобщее признание получили разработанные им принципы и методики хирургического лечения распространенных форм туберкулеза легких, в т. ч. у больных пожилого и старческого возраста, разные модификации пластического закрытия бронхиальных фистул, разработаны методики гофрирования легочной ткани при решетчатом легком, реампутации культи бронха и новый способ наложения перибронхиального шва.

В 1961 г. за разработку операций на легких Л.К.Богуш был удостоен Ленинской премии, в 1963 г. избран академиком АМН СССР. В 1972 г. получил почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР, а в 1974 г. удостоен Государственной премии СССР.

Л.К.Богуш является автором и соавтором около 340 научных работ и 17 монографий. Под его руководством защищено 50 докторских и более 100 кандидатских диссертаций.

Лев Константинович награжден орденами Ленина, Отечественной войны I и II степени, Трудового Красного Знамени, Дружбы народов и Красной Звезды, медалью «За боевые заслуги» и другими медалями и знаками отличия.



АЙРСУПРА

будесонид + сальбутамол
Аэрозоль для ингаляций

Цель – снять симптомы
Миссия – предупредить обострения*



*для пациентов с бронхиальной астмой

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата по QR-коду.

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580. Если у Вас есть претензия в отношении качества или подлинности лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в группу по качеству Компании: электронная почта: productquality.ru@astrazeneca.com, телефон: +7 (495) 799 56 99




ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-24463
Дата одобрения: 09.04.2025
Дата истечения одобрения: 05.05.2027

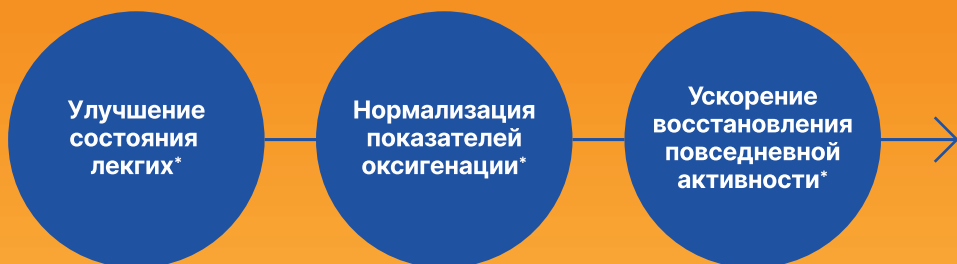
АМБЕРВИН® Пульмо

тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцинат

Действие:

-  Противовоспалительное
-  Восстанавливающее
-  Антиоксидантное

При включении в схемы терапии вирусного поражения легких:



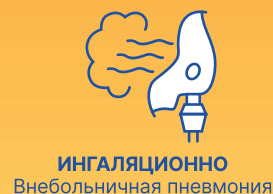
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:



При включении в схемы комплексной терапии внебольничной пневмонии:



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:



- В группе препарата АМБЕРВИН® Пульмо доля пациентов с клиническим излечением к Визиту 10 дню составила 54,81% (57/104), в группе плацебо – 36,08% (35/97).
- Среднее значение времени (в днях) до достижения критериев клинической стабильности или выписки из стационара в группе препарата АМБЕРВИН® Пульмо (Mean±SD) составило 2,54±0,89 дня, в группе плацебо (Mean±SD) 3,38±1,64 дня.
- В результате проведенного анализа не выявлено новых данных по безопасности препарата АМБЕРВИН® Пульмо (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), которые повлияли бы на изменение профиля безопасности препарата.**



* Л.А.Балыкова, О.А.Радаева, К.Я.Заславская, П.А.Белый, А.Ю.Иванова, Г.В.Родоман, Н.Э.Костина, В.Б.Филимонов, Е.Н.Симакина, Д.А.Быстрицкий, А.С.Агафьина, М.Ю.Зайцев, Д.Ю.Пушкар, Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов. Фармация и Фармакология, 2023

** Простое слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности терапии препаратом АМБЕРВИН® Пульмо, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и раствора для ингаляций (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией. Протокол исследования: № АМВ-092024. Фаза клинической разработки: III фаза. Дата окончания исследования: 04.07.2025 г.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Тобрамицин

Раствор для ингаляций для пациентов
с муковисцидозом

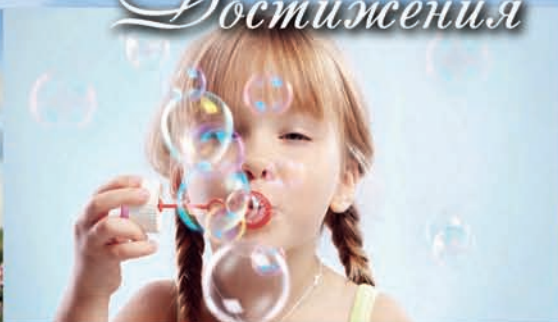
Препарат первого выбора в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.
Замедляет прогрессирование нарушений легочной функции у пациентов
с муковисцидозом,
начиная с шестилетнего возраста.

Вместе в будущее!

Здоровье



Достижения



Творчество



Путешествия



Мечты



Учеба

Качество, соответствующее
международным стандартам

