

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 36, № 2, 2026

Редкие заболевания легких





Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; заместитель директора по науке ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», врач высшей категории

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках второй специализированный выпуск журнала, посвященный редким заболеваниям легких. Первый выпуск вышел в 2024 г. в связи с проведением I Национального конгресса с международным участием по наследственным заболеваниям легких.

Орфанные (редкие) болезни легких – это группа малораспространенных, часто генетически обусловленных патологий, поражающих паренхиму легких, сосуды или дыхательные пути. При орфанных болезнях легких требуется специфическая дорогостоящая терапия, они трудно диагностируются, часто проявляются в раннем детстве как заболевания, связанные с нарушением в сурфактантной системе, другие, такие как легочный идиопатический фиброз, дебютируют после 60 лет. Летальность при этом высока. Сегодня насчитывается около 8 тыс. редких заболеваний, от которых страдают около 350 млн человек.

Важность борьбы с этими бесчисленными заболеваниями подчеркивал еще в I веке н. э. римский писатель и ученый Плиний, которому принадлежат известные фразы: «Болезням числа нет» и «Нет искусства полезнее медицины». Однако по результатам опроса (2023) 1 249 молодых врачей, студентов и опытных медиков из 17 крупных городов России, проведенного информационно-образовательным порталом о редких заболеваниях «Помощь редким» совместно с агентством *A2:Research*, показано, что 59 % медработников предположили, что у них недостаточно опыта, чтобы диагностировать орфанные заболевания; более 70 % врачей и 68 % опрошенных студентов считают, что в образовательных программах медицинских вузов стоит уделять больше внимания редким заболеваниям. Каждый 5-й опрошенный студент, ординатор и аспирант ответил, что ему незнаком термин «орфанные заболевания». Таким образом, целью ставшего уже традиционным выпуска журнала, посвященного редким заболеваниям, является повышение уровня знаний и настороженности врачей.

Причиной 80 % орфанных заболеваний являются генетические поломки, основу остальных составляют аутоиммунные механизмы, инфекционные или токсические факторы. Знания о наследственных заболеваниях врачи получают благодаря развитию медицинской генетики, которая в отличие от других медицинских дисциплин дает абсолютно четкое понимание причин таких болезней – изменения генетического аппарата; при этом важно описание фенотипов заболеваний и гено-, фенотипических корреляций. Далеко не все редкие заболевания поддаются эффективной патогенетической терапии, но благодаря накопленным знаниям о причинах наследственных заболеваний, их патогенезе и клинических проявлениях могут разрабатываться новые подходы к лечению.

Так, новыми знаниями о редких болезнях делятся с читателями авторы публикуемых материалов. Вашему вниманию представлена информация о новых утвержденных клинических рекомендациях по муковисцидозу (МВ) у детей и взрослых и подготовке клинических рекомендаций по пневмотораксу у детей, а также о первом регистре пациентов с первичной цилиарной дискинезией в Российской Федерации, имеющем большое значение для понимания генетических особенностей заболевания, состояния здоровья пациентов и уровне оказания медицинской помощи.

Авторы из Республики Казахстан делятся опытом по описанию генотипических и фенотипических характеристик взрослых лиц с МВ. Крайне важной является информация об эффективности и безопасности терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при МВ после 36 мес. терапии, подготовленная членами организационного комитета регистра пациентов с МВ.

Впервые на страницах журнала представлен полноценный обзор *С.Н.Авдеева и соавт.* о причинах, диагностике и терапии легочного альвеолярного протеиноза. Среди представленных клинических наблюдений особый интерес представляют материалы *Л.В.Пановой и соавт.* о первом опыте применения бедаквилина в лечении редкого инфекционного заболевания – микобактериоза легких у детей с МВ и серии случаев наследственного спонтанного пневмоторакса *Ю.Л.Мельяновской и соавт.*

На обложке журнала размещена фотография российского педиатра, пульмонолога, пионера в изучении МВ в России *В.К.Таточенко*. Материал о вкладе в отечественную медицину подготовили ученики Владимира Кирилловича.

Приглашаем коллег делиться своим опытом по диагностике и наблюдению за пациентами с орфанными заболеваниями легких на страницах специализированных выпусков журнала.

Е.И.Кондратьева

Содержание

Передовая статья

- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Красовский С.А., Симонова О.И.,
Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Одинаева Н.Д., Куцев С.И.
Обзор новых клинических рекомендаций по муковисцидозу (кистозному фиброзу) 163
- Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Морозов Д.А., Айрапетян М.И., Елагина В.И., Михайленко Д.С.,
Куцев С.И.
Первичный спонтанный пневмоторакс у детей: к проекту клинических рекомендаций. 176

Оригинальные исследования

- Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Авдеев С.Н., Чернуха М.Ю., Домблдес Э.А., Рыжкова О.П.,
Мержоева З.М., Бухонин А.В., Черняк А.В., Куцев С.И.
Первый регистр пациентов с первичной цилиарной дискинезией в Российской Федерации ... 194
- Ким С.С., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Кенжебаева Ы.Ж., Раманкул А.С.
Генотипические и фенотипические характеристики взрослых пациентов с муковисцидозом
в Республике Казахстан 208
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Степаненко Т.А., Горникова Ю.В.,
Сергиенко Д.Ф., Мельяновская Ю.Л., Кондратенко О.В., Куцев С.И.
Эффективность и безопасность терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор /
ивакафтор при муковисцидозе после 36 месяцев терапии 217
- Одинаева Н.Д., Фатхуллина И.Р., Ковалев В.Н., Цуркин Г.В., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К.,
Кондратьева Е.И.
Эффективность динамического наблюдения за пациентами детского возраста
с муковисцидозом в Московской области. 228
- Жекайте Е.К., Кулешов Д.А., Воронкова А.Ю., Поляков Д.П., Кондратьева Е.И.
Динамика состояния околоносовых пазух и легких у детей с муковисцидозом по данным
компьютерной томографии на терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. ... 237

Обзоры

- Авдеев С.Н., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Берикханов З.Г., Тарабрин Е.А.
Легочный альвеолярный протеиноз 247
- Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Кагазеев Р.У., Афанасьева М.В.
Состав тела больных муковисцидозом: его влияние на показатели заболеваемости
и выживаемости, динамика на фоне таргетной терапии 262

Заметки из практики

- Семькин С.Ю., Косицкая О.Г., Петрайкина Е.Е., Пыталь А.В., Прометной Д.В., Путилина Е.А.
Опыт применения терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор
off-label у ребенка с муковисцидозом в возрасте 2 месяцев 273
- Коршунова Л.В., Стежкина Е.В., Белых Н.А., Чапанов М.В., Арсенина В.С., Червяков А.Э.
Опыт применения тройной (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) таргетной терапии
у пациента с муковисцидозом, осложненным муковисцидоз-зависимым сахарным
диабетом 281
- Степаненко Т.А., Мошкова Е.Э., Даньшина Е.Н.
Применение CFTR-модулятора у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом:
клиническое наблюдение 288
- Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Кондратьева Е.И., Петракова И.Ю., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е.,
Харахашян Л.Е., Ерзутова М.В.
Первый опыт применения бедаквилина в лечении микобактериоза легких у детей
с муковисцидозом 295
- Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Елагина В.И., Михайленко Д.С., Крюкова Н.О.,
Золотниченко В.Д., Данилов В.В., Солдатов Д.Г.
Синдром Берта–Хогг–Дюбе: серия случаев 305
- Стежкина Е.В., Белых Н.А., Костылева Т.А., Смирнова В.В., Чадин В.В., Болтенкова Д.С.,
Бусько И.О., Христина П.И.
Клинические «маски» врожденной патологии бронхолегочной системы 315
- Киян Т.А., Демченко А.Г., Смирнихина С.А., Брагина Е.Е., Лотник Е.Е., Щагина О.А.,
Кондратьева Е.И.
Семейный случай первичной цилиарной дискинезии или редких вариантов в гене *DNAH11*. ... 325

Клиническая фармакология

- Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Костина Н.Э., Болдина М.В., Кулбаисов А.М.,
Эсаулова Н.А., Демко И.В., Шогинова М.С., Уханова О.П., Кароли Н.А., Григорьева Е.В.,
Петрова Д.В., Ревель-Муроз Н.П., Фомина Д.С., Ванькова Е.И., Каракина М.Л.
Клинико-демографические характеристики пациентов с тяжелой неконтролируемой
бронхиальной астмой в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования
«КОРСАР» 335
- Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Курпиров С.В., Авдеев С.Н.
Клиническая эффективность и безопасность топической антибактериальной терапии
при обострениях хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких 350

Письма в редакцию

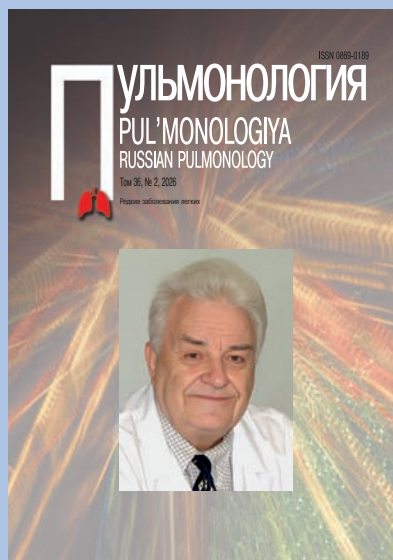
- Ответы главного редактора журнала А.Г.Чучалина на письма читателей 363

Юбилей

- Олег Стефанович Медведев. К 80-летию со дня рождения 366

Памяти ученого

- Памяти Владимира Кирилловича Таточенко 367



Владимир Кириллович Таточенко
(1931–2025). Фотопортрет
Описание см. на 367-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 – Чучвер Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 08.04.2026

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, 2026

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

Contents

Editorial

- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Krasovskiy S.A., Simonova O.I., Namazova-Baranova L.S., Selimzhanova L.R., Odinaeva N.D., Kutsev S.I.*
Review of new clinical guidelines for cystic fibrosis 163
- Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Morozov D.A., Airapetyan M.I., Elagina V.I., Mikhaylenko D.S., Kutsev S.I.*
Primary spontaneous pneumothorax in children: drafting clinical guidelines for pediatricians
and pediatric surgeons 176

Original studies

- Kondratyeva E.I., Kyian T.A., Avdeev S.N., Chernukha M.Yu., Domblides E.A., Ryzhkova O.P., Merzhoeva Z.M., Bukhonin A.V., Cherniak A.V., Kutsev S.I.*
Primary ciliary dyskinesia patient registry for the Russian Federation: first edition 194
- Kim S.S., Mukatova I.Yu., Amelina E.L., Kenzhebaeva Y.Zh., Ramankul A.S.*
Genotypic and phenotypic characteristics of adults with cystic fibrosis in the Republic
of Kazakhstan 208
- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A., Stepanenko T.A., Gorinova Yu.V., Sergienko D.F., Melyanovskaya Yu.L., Kondratenko O.V., Kutsev S.I.*
Efficacy and safety of elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor therapy in cystic fibrosis after 36 months
of therapy 217
- Odinaeva N.D., Fatkhullina I.R., Kovalev V.N., Tsurkin G.V., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I.*
Efficiency of dynamic monitoring of patients with cystic fibrosis in childhood
in the Moscow region 228
- Zhekaite E.K., Kuleshov D.A., Voronkova A.Yu., Polyakov D.P., Kondratyeva E.I.*
Changes in the paranasal sinuses and lungs in children with cystic fibrosis according to computed
tomography during therapy with elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor 237

Reviews

- Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Berikkhanov Z.M., Tarabrin E.A.*
Pulmonary alveolar proteinosis 247
- Krylova N.A., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Kagazhev R.U., Afanasyeva M.V.*
Body composition in patients with cystic fibrosis, its impact on morbidity and survival rates,
and dynamics during targeted therapy 262

Clinical cases

- Semykin S.Yu., Kositskaia O.G., Petryaykina E.E., Pytal A.V., Prometnoy D.V., Putilina E.A.*
Experience with off-label elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor + ivacaptor therapy in a 2-month-
old child with cystic fibrosis 273
- Korshunova L.V., Stezhkina E.V., Belykh N.A., Chaplanov M.V., Arsenina V.S., Chervyakov A.E.*
The experience of using triple targeted therapy (elhexacaptor/tezacaptor/ivacaptor)
in a patient with cystic fibrosis complicated by cystic fibrosis-related
diabetes 281
- Stepanenko T.A., Moshkova E.E., Danshina E.N.*
Use of a CFTR-modulator in an elderly patient with cystic fibrosis:
a case report 288
- Panova L.V., Ovsyankina E.S., Kondratyeva E.I., Petrakova I.Yu., Smirnova T.G., Larionova E.E., Kharakhashyan L.E., Erzutova M.V.*
The first experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary mycobacteriosis
in children with cystic fibrosis 295
- Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Elagina V.I., Mikhaylenko D.S., Kryukova N.O., Zolotnitsyna V.D., Danilov V.V., Soldatov D.G.*
Birt – Hogg – Dube syndrome: a case series 305
- Stezhkina E.V., Belykh N.A., Kostyleva T.A., Smirnova V.V., Chadin V.V., Boltenkova D.S., Busko I.O., Khristich P.P.*
Clinical “masks” of congenital pathology of the bronchopulmonary system 315
- Kyian T.A., Demchenko A.G., Smirnikhina S.A., Bragina E.E., Lotnik E.E., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I.*
A familial case of primary ciliary dyskinesia or/rare variants in the *DNAFI1* gene 325

Clinical pharmacology

- Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Kostina N.E., Boldina M.V., Kulbaisov A.M., Esaulova N.A., Denko I.V., Shogenova M.S., Ukhanova O.P., Karoli N.A., Grigorieva E.V., Petrova D.V., Revel-Muroz N.P., Fomina D.S., Van'kova I.E., Karakina M.L.*
Clinical and demographic characteristics of patients with severe
uncontrolled bronchial asthma in the Russian Federation:
interim results of the CORSAR study 335
- Antonov V.N., Ignatova G.L., Kupriyanov S.V., Avdeev S.N.*
Clinical efficacy and safety of topical antibacterial therapy in exacerbations of chronic bronchitis
and chronic obstructive pulmonary disease 350

Letters to the editorial office

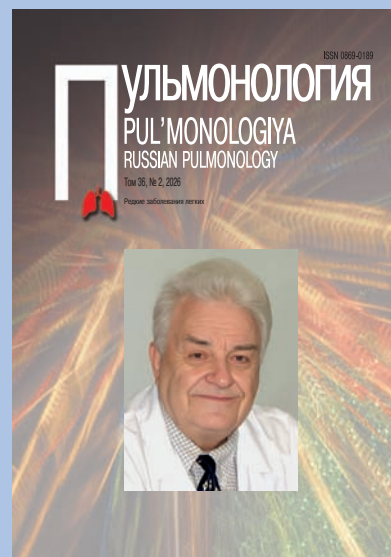
- Chief Editor Alexander G. Chuchalin responds to readers' letters 363

Anniversaries

- Oleg S. Medvedev. To the 80th birthday 366

In memory of the scientist

- Memory of Vladimir K. Tatochenko 367



Vladimir K. Tatochenko (1931 – 2025).
Photo portrait
Description see 367th page



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

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

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

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

The Publications Office Address

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

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 08.04.2026
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, 2026
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», ректор 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 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова» (Москва, Россия)

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Institute of Motherhood and Childhood, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кондратьева Елена Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза и кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра имени академика Н.П.Бочкова, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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 of the Research Centre for Medical Genetics, Deputy Director for Research of the Research Clinical Institute of Childhood Healthcare Ministry of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

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

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)

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)

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)

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. Chernenkovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Обзор новых клинических рекомендаций по муковисцидозу (кистозному фиброзу)

Е.И.Кондратьева^{1, 2}, С.Н.Авдеев³, М.Ю.Чернуха⁴, О.В.Кондратенко⁵, С.А.Красовский^{1, 6},
О.И.Симонова^{3, 7}, Л.С.Намазова-Баранова^{8–10}, Л.Р.Селимзянова^{3, 8, 9} ✉, Н.Д.Одинаева², С.И.Куцев¹

- 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»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, влд. 24А, стр. 1
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ⁷ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119333, Россия, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1
- ⁹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6
- ¹⁰ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне в Шэньчжэне: 518172, Китай, Провинция Гуандун, Шэньчжэнь, район Лунган, Даюньсиньчэн, ул. Гонзидасюэюань, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) остается одним из наиболее изученных наследственных мультисистемных заболеваний, при котором нарушения функции белка CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) приводят к прогрессирующему поражению дыхательной системы, экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы; вовлекаются также другие органы и системы. За последние десятилетия подходы к диагностике и лечению МВ претерпели существенные изменения, что обусловлено внедрением неонатального скрининга, развитием молекулярно-генетических методов диагностики, особенно появлением таргетной терапии заболевания — CFTR-модуляторов. В 2025 г. были опубликованы обновленные клинические рекомендации (КР) по МВ (кистозному фиброзу), отражающие не только современные научные данные, но и российский клинический опыт применения зарегистрированных в Российской Федерации CFTR-модуляторов, в т. ч. наиболее эффективной комбинации элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Обновление документа направлено на уточнение диагностических и терапевтических подходов в новых условиях оказания помощи пациентам с МВ и носителям патогенных вариантов гена *CFTR*. **Целью** исследования явился обзор основных новых дополнений в КР (2025) и обсуждение их практического значения для врачей, участвующих в ведении пациентов с МВ. **Материалы и методы.** Новый вариант КР (2025) разработан 80 экспертами разных специальностей, их основу составили 520 литературных источников. **Результаты.** КР (2025) по кистозному фиброзу содержат обновленные разделы по молекулярно-генетической и микробиологической диагностике, терапии легочного микобактериоза, новым антимикробным препаратам для лечения инфекции респираторного тракта. Впервые описаны особенности терапии CFTR-модулятором элексафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, назначения препаратов *off-label* и после трансплантации органов. Особое место отведено подразделам, посвященным изменению базисной терапии заболевания на фоне терапии CFTR-модуляторами, нежелательным реакциям, гетерозиготным носителям патогенных вариантов гена *CFTR* и спектру CFTR-ассоциированных заболеваний, течению беременности на фоне приема CFTR-модуляторов, наблюдению за новорожденными от матерей, получающих данную терапию. **Заключение.** Актуализированная версия КР (2025), включающих в себя современную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение МВ (кистозного фиброза), стандартизировать ведение носителей патогенных вариантов гена *CFTR* и лиц с CFTR-ассоциированными состояниями в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, CFTR-модуляторы, таргетная терапия муковисцидоза, CFTR-ассоциированные заболевания, клинические рекомендации.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2026

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Одинаева Н.Д., Куцев С.И. Обзор новых клинических рекомендаций по муковисцидозу (кистозному фиброзу). *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 163–174. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-163-174

Review of new clinical guidelines for cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Sergey N. Avdeev³, Marina Yu. Chernukha⁴, Olga V. Kondratenko⁵, Stanislav A. Krasovskiy^{1,6}, Olga I. Simonova^{3,7}, Leyla S. Namazova-Baranova⁸⁻¹⁰, Liliia R. Selimzianova^{3,8,9}✉, Nuriniso D. Odinaeva², Sergey I. Kutsev¹

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

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

⁴ The Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation": ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Gagarina 18, Samara, 443079, Russia

⁶ Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul'var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

⁷ Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prospekt 2, build. 1, Moscow, 119296, Russia

⁸ Federal State Budgetary Institution "Petrovsky National Research Center of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Fotievoy 10, build. 1, Moscow, 117593, Russia

⁹ 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, build. 6, Moscow, 117513, Russia

¹⁰ Shenzhen MSU-BIT University, China: Guojidaxueyuan Road, build. 1, Guangdong Province, Longgang District, Dayunxincheng, Shenzhen, 518172, China

Abstract

Cystic fibrosis (CF) remains one of the most studied inherited multisystem diseases, in which Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) protein dysfunction leads to progressive respiratory failure, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, and other organs involvement. Over the past decades, approaches to CF diagnosis and treatment have changed significantly due to the neonatal screening introduction, the development of molecular genetic diagnostic methods, and, especially, the advent of targeted therapy – CFTR modulators. Updated clinical guidelines for cystic fibrosis were published in 2025, reflecting not only current scientific data but also Russian clinical experience with the use of CFTR modulators registered in Russia, including the most effective combination of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor. This updated document aims to clarify diagnostic and therapeutic approaches in the new conditions for the provision of medical care for patients with CF and carriers of pathogenic *CFTR* gene variants. **The aim** is to review the key new additions to the 2025 clinical guidelines (CG) and discuss their practical implications for physicians involved in the care of patients with CF. **Methods.** Eighty experts from various specialties worked on the new guidelines using 520 literary sources. **Results.** The updated 2025 cystic fibrosis clinical guidelines contain updated sections on molecular genetic and microbiological testing, pulmonary mycobacteriosis treatment, and new antimicrobial agents for treatment of respiratory tract infections. The features of CFTR modulator therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor), off-label drug administration, and post-organ transplantation are described for the first time. Special attention is given to subsections devoted to changes in CF basic therapy during treatment with CFTR modulators, adverse reactions, heterozygous carriers of a pathogenic CFTR variant, and the spectrum of CFTR-related diseases, the course of pregnancy during treatment with CFTR modulators, and monitoring newborns of mothers receiving this therapy. **Conclusion.** This updated version of the clinical guidelines incorporates current information and will improve the diagnosis and treatment of cystic fibrosis and standardize the care of pathogenic *CFTR* gene variants carriers and individuals with CFTR-associated conditions in Russia.

Key words: cystic fibrosis, CFTR modulators, CFTR-related diseases, targeted therapy for cystic fibrosis, clinical guidelines.

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

Funding. There was no sponsorship.

© Kondratyeva E.I. et al., 2026

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Krasovskiy S.A., Simonova O.I., Namazova-Baranova L.S., Selimzianova L.R., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. Review of new clinical guidelines for cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 163–174 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-163-174

Муковисцидоз (кистозный фиброз) (МВ) — редкое (орфанное) аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующее полиорганным поражением, включая экзокринные железы, а также жизненно важные органы и системы.

Проявления заболевания обусловлены нарушением функции хлоридных каналов (белка *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* — CFTR)

вследствие наличия патогенных вариантов гена *CFTR* (трансмембранного регулятора проводимости МВ), расположенного в середине длинного плеча 7-й аутосомы.

При МВ секрет экзокринных желез становится очень вязким и густым, пациенты страдают от прогрессирующего поражения респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудоч-

ной железы, мочеполовой системы, других органов и систем.

Диагностические и лечебные подходы при МВ в настоящее время претерпели существенные изменения, в т. ч. вследствие расширения возможностей ранней диагностики благодаря внедрению неонатального скрининга на общенациональном уровне, развитию новейших методов генетической диагностики, усовершенствованию противомикробной и муколитической терапии, а также появлению поистине революционных таргетных препаратов (CFTR-модуляторов) в т. ч. наиболее эффективной комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ЭТИ) [1, 2].

В 2025 г. были актуализированы и размещены в рубрикаторе Клинических рекомендаций (КР) Министерства здравоохранения Российской Федерации уже в 3-й версии (с 2020 г.) КР «Муковисцидоз (кистозный фиброз)» (возрастная категория «Взрослые и дети»)*. Данный документ включает современные подходы к диагностике и лечению пациентов с МВ и носителей патогенных вариантов гена *CFTR*, отражает лучшую мировую практику и обширный опыт российских специалистов, определяет необходимые объемы медицинской помощи, условия их предоставления в зависимости от клинической ситуации и маршрутизацию пациентов.

Целью работы явился обзор основных новых дополнений в КР «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2025) и обсуждение их практического значения для врачей, участвующих в ведении пациентов с данным заболеванием.

Проведение молекулярно-генетического исследования гена *CFTR*

Важным достижением КР (2025) является указание групп, для которых рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR*:

- новорожденным при положительном результате неонатального скрининга (иммунореактивный трипсин) и положительных или пограничных значениях потовой пробы, при мекониевом илеусе;
- лицам с пограничными значениями потовой пробы;
- пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ;
- при CFTR-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока / обструктивная азооспермия);
- родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию);
- женщинам после рождения первого ребенка с МВ, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с МВ;
- внутриутробным плодам на 10–12-й неделе гестации при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенности кишечника по данным ультразвукового обследования;

- донорам гамет и эмбрионов, входящим в программы экстракорпорального оплодотворения (в т. ч. интрацитоплазматической инъекции сперматозоида — введение сперматозоида в цитоплазму), внутриматочной инсеминации;
- супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти преимплантационное генетическое тестирование перед экстракорпоральным оплодотворением в отношении МВ для предотвращения рождения ребенка с этим тяжелым заболеванием (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [3–5].

Выполнение этих рекомендаций будет способствовать ранней диагностике МВ и его профилактике.

На следующих этапах после описанных ранее 3 этапов (частые мутации, секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (массовое параллельное секвенирование (*Massive Parallel Sequencing*), также называемое секвенированием следующего поколения (*Next Generation Sequencing*)), применение мультиплексной лигазной зондовой амплификации либо количественной флуоресцентной мультиплексной полимеразной цепной реакции для поиска перестроек, охватывающих несколько экзонов / интронов, может применяться анализ генома при отсутствии вариантов при исследованиях на предыдущих этапах. В отличие от других технологий высокопроизводительного секвенирования, при анализе генома можно выявить протяженные делеции / инсерции, инверсии, а также глубокие интронные варианты [1].

Микробиологическая диагностика

Пациентам с МВ (или при подозрении на МВ) рекомендуется микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата) или (в случае отсутствия отделения мокроты и у пациентов младшей возрастной группы) орофарингеального мазка и / или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена(-ов) и определения чувствительности выделенной микрофлоры. Исследование проводится как при первичной диагностике, так и в процессе динамического наблюдения, в т. ч. для контроля над эффективностью терапии, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям — чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *Pseudomonas aeruginosa* и другой грамотрицательной, резистентной к антибактериальным препаратам флоры (через 7–10 дней от начала терапии). При хронической грамотрицательной, резистентной к антибактериальным препаратам флоре, рекомендуется ежемесячно направлять на микробиологическое обследование пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии с целью оценки эффективности элиминации возбудителей.

* https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3

Основным методом диагностики возбудителей бронхолегочной инфекции является микробиологическое исследование респираторных образцов (посев образца на расширенный перечень питательных сред при длительности инкубации первичного посева ≥ 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний). Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [1].

Микробиологические характеристики инфекции легких на современном этапе при муковисцидозе и меры профилактики перекрестной инфекции

В связи с использованием комплексной микробиологической диагностики спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ, продолжает расширяться.

Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*, а также типичные респираторные патогены, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [3, 6–9]. На современном этапе у пациентов с МВ может встречаться хроническая колонизация микроорганизмами порядка *Enterobacterales*.

Реже выделяются представители неферментирующих грамотрицательных бактерий, которые могут быть причиной хронической инфекции, — *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus spp.*, *Ralstonia spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Pandora spp.*, являющиеся близкородственными и имеющие генетическое сходство с бактериями рода *Burkholderia*.

Среди других микроорганизмов, имеющих важное этиологическое значение при МВ, выделяются следующие:

- нетуберкулезные микобактерии — *Mycobacterium abscessus complex*, *Mycobacterium avium complex* и др.;
- грибы — *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.*;
- вирусы — *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*.

Возрастает выявляемость нетуберкулезных микобактерий у пациентов старшего возраста [3, 10].

Из наиболее часто встречающихся в респираторных образцах пациентов с МВ микроорганизмов следует выделить грибы *Candida spp.*, распространенность которых составляет до 80 %, а клиническое значение остается под вопросом.

Особенностями хронической инфекции легких у больных МВ является то, что в $\frac{2}{3}$ случаев ее вызывает не монокультура, а ассоциация микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является

сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* [6–8, 11]. В составе микробных ассоциаций выделяются одновременно мукоидный и немуконидный фенотипы *P. aeruginosa*. Кроме *P. aeruginosa*, часто выделяются другие представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — Bcc, *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* и др. [7, 10].

В связи с особенностями микрофлоры дыхательных путей у пациентов с МВ необходима профилактика перекрестной инфекции, включающая строгое соблюдение мер работниками медицинских организаций и пациентами с МВ, разделение потоков пациентов, дезинфекцию предметов окружающей среды пациентов в стационаре и домашних условиях, выявление источников и факторов передачи, мониторинг возбудителей инфекции и мониторинг их чувствительности к антибактериальным препаратам (Санитарно-эпидемиологические правила и нормы 3.3686-21). Необходимо отметить, что при применении таргетной терапии при МВ значительно снижается концентрация возбудителей, способствующих их эрадикации, однако микробиологический мониторинг по-прежнему остается актуальным.

CFTR-модуляторы в клинической практике

Впервые в КР (2025) указан самый эффективный из зарегистрированных в Российской Федерации CFTR-модулятор — ЭТИ, его формы выпуска, дозы, особенности назначения [12–14].

В обновленных КР (2025) систематизированы накопленные данные об эффективности и безопасности применения зарегистрированных в Российской Федерации комбинаций ивакафтор + лумакафтор и ЭТИ с учетом расширения показаний и усовершенствования алгоритмов мониторинга. Ключевым обновлением КР (2025) стало расширение спектра вариантов гена *CFTR*, чувствительных к терапии препаратом ЭТИ. С учетом данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) общее число мутаций, реагирующих на комбинацию ЭТИ, достигло 271. Таким образом, патогенетическая терапия рекомендована пациентам с МВ при наличии хотя бы одного варианта F508del либо другого патогенного варианта, подтвержденного как «реагирующий», что значительно увеличивает охват таргетной терапией.

В КР (2025) подробно регламентированы временные точки оценки ответа на проводимую терапию CFTR-модуляторами. Так, эффективность терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор следует проанализировать через 6 мес., а тройной комбинации ЭТИ — через 12 мес. от начала лечения. Оценка эффективности включает не только клинические и функциональные параметры (данные спирометрии, индекс массы тела (ИМТ), частота обострений), но и функциональные тесты CFTR (потовая проба, определение разности кишечных потенциалов). При отсутствии ответа подчеркнута обязательность поиска комплексных аллелей (минимум — [L467F;F508del])

и использования форсколинового теста на кишечных органоидах, что отражает переход к истинно персонализированной медицине.

Нежелательные реакции при применении CFTR-модуляторов

В КР по МВ (2025) раздел, посвященный мониторингу безопасности таргетной терапии, существенно расширен и структурирован. Это отражает накопленный опыт длительного применения CFTR-модуляторов, в т. ч. у детей раннего возраста, а также необходимость стандартизации подходов к оценке переносимости и безопасности лечения. Мониторинг безопасности рассматривается как обязательный элемент ведения пациентов, позволяющий своевременно выявлять нежелательные реакции (НР), оценивать возможность продолжения терапии и принимать решения о коррекции дозы или смене препарата.

Важное место в алгоритме мониторинга занимает контроль над функцией печени. Рекомендовано определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и уровня билирубина через 14 дней или 1 мес. после начала таргетной терапии, затем — ежемесячно в течение первых 6 мес., далее — 1 раз в 3 мес. при стабильных показателях. Продолжение терапии допускается при уровне АЛТ и АСТ не более чем при 5-кратном превышении верхней границы нормы (ВГН), либо не более чем при 3-кратном превышении ВГН при одновременном повышении билирубина ≤ 2 ВГН. Для билирубина допустимым считается повышение до 2 ВГН при условии, что трансаминазы не превышают 3 ВГН. Четкое указание пороговых значений позволяет избежать необоснованной отмены высокоэффективной терапии.

В КР (2025) отдельно регламентирована тактика при изолированном повышении билирубина на фоне терапии комбинацией ЭТИ. В таких случаях рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования гена *UGT1A1* для подтверждения синдрома Жильбера с последующим динамическим контролем над уровнем билирубина. Данный подход основан на результатах клинических наблюдений, демонстрирующих, что выявление синдрома Жильбера позволяет продолжить терапию без коррекции дозы при отсутствии других признаков лекарственного поражения печени.

При повышении уровня АЛТ и АСТ на фоне терапии ивакафтором в комбинации с лумакафтором или элексакафтором при наличии технической возможности рекомендовано определение генотипа медленного метаболизатора лекарственных средств по генам *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* и *CYP3A4*. Этот пункт отражает внедрение фармакогенетических подходов в клиническую практику и подчеркивает роль индивидуальных особенностей метаболизма в развитии НР.

Отдельным элементом мониторинга безопасности является офтальмологический контроль. Рекомендовано проведение осмотра врача-офтальмолога через

6 и 12 мес. после начала терапии CFTR-модуляторами, а затем — не реже 1 раза в год с целью исключения развития катаракты.

У пациентов старше 12 лет дополнительно предусмотрен регулярный контроль над артериальным давлением с оценкой через 14 дней или 1 мес., далее — через каждые 3 мес., с ориентацией на возрастные и ростовые нормативы.

Впервые в КР (2025) включена систематическая оценка психоэмоционального состояния пациентов, получающих таргетную терапию. Рекомендовано использование валидированных опросников для выявления тревоги и депрессии через 1 и 3 мес. после начала лечения, далее — по клиническим показаниям. При выявлении значимых отклонений предусмотрены консультации медицинского психолога или психиатра до и после начала терапии, что отражает комплексный подход к безопасности лечения.

Особый раздел КР (2025) посвящен наблюдению за новорожденными, рожденными от матерей с МВ, получавших CFTR-модуляторы во время беременности. Таким детям рекомендован расширенный мониторинг функции печени, включающий определение АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы и фракций билирубина, а также первичный и повторные осмотры офтальмолога. Подчеркивается, что внутриутробное воздействие таргетной терапии может как влиять на течение заболевания у плода (отсутствие клинических проявлений, нормальные показатели неонатального скрининга и потовой пробы), так и приводить к развитию НР.

Расширение спектра вариантов гена CFTR, чувствительных к терапии CFTR-модуляторами

Новым стало включение в КР (2025) приложения, посвященного патогенным вариантам гена *CFTR*, не включенным в инструкции к CFTR-модуляторам, но имеющим доказательства эффективности терапии. Если ранее перечень ограничивался небольшим числом вариантов для препарата ивакафтор + лумакафтор (E92K, L138ins, N1303K, 3272-16T>A, 3849+10kbC>T, R334W, 2789+5G>A и др.) и в основном предусматривал назначение терапии с 6-летнего возраста, то в актуальной версии КР (2025) представлены возможности применения двух CFTR-модуляторов для дополнительных миссенс- (T1036N, V392G, G461E) и сплайсинг-вариантов (c.1584+18672A>G), комплексных аллелей ([R153I;E217G], [E217G;G509D]), также расширены возрастные показания, включая возможность начала терапии с 2 лет (см. таблицу).

Ключевым изменением стало смещение акцента с фиксированного перечня генотипов на функционально обоснованный подход. Назначение CFTR-модуляторов допускается на основании данных форсколинового теста на кишечных органоидах, клинических наблюдений и небольших исследований, даже при отсутствии прямых показаний в инструкции к препаратам. Этот подход способствует дальнейшему развитию персонализированной терапии МВ.

Таблица

Патогенные варианты в генотипе пациента, не внесенные в инструкции к препаратам, но описанные по результатам исследования эффективности на кишечных органоидах (форсколиновый тест на кишечных органоидах) или клинических наблюдений и исследований [15–22]

Table

Pathogenic variants in the patient's genotype that are not included in the drug labels but were described in a study of the effectiveness of intestinal organoids (forskolin-induced swelling in intestinal organoids) or in clinical cases and studies [15–22]

Патогенный вариант	Препарат	Возраст
E92K	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
c.274G>A p.Glu92Lys		
L138ins	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
c.411_412insCTA p.Leu138dup		
[E217G, G509D]	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
c.1584+18672A>G	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
(c.1585-9412A>G)		
R334W*	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
c.1000C>T		
p.(Arg334Trp)		
2789+5G>A	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
T1036N	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
3849+10kbC>T	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
V392G	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
[R153I;E217G]	Ивакафтор + лумакафтор	С 2 лет
3272-16T>A	Ивакафтор + лумакафтор**	С 2 лет
[E217G, G509D]	Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор	С 2 лет
3272-16T>A	Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор	С 2 лет
c.3140-16T>A		
No protein name		
G1047S	Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор	С 2 лет
c.3139G>A		
p.(Gly1047Ser)		
G461E	Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор	С 2 лет
c.1382G>A		
p.(Gly461Glu)		
R334W*	Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор	С 2 лет
c.1000C>T		
p.(Arg334Trp)		

Примечание: * – клинические преимущества показаны по результатам наблюдений в отношении пациентов с прогрессированием легочных изменений, не одобренные для терапии комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор и не указанные в инструкции по применению, в т. ч. для пациентов с R334W, 2789+5G>A; ** – кроме генотипов: 3272-16T>A, 1-й класс.

Note: *, clinical benefits are shown based on observations in patients with progression of pulmonary changes, not approved for the treatment of eleaxacafort/tezacafort/ivacaftor + ivacaftor combination and not indicated in the instructions for use, including for patients with R334W, 2789+5G>A; **, except for genotypes: 3272-16T>A, class 1.

Тактика смены препарата элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор + ивакафтор в рамках единого международного непатентованного наименования

Отдельно обсуждается тактика смены препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в рамках единого международного непатентованного наименования. Оценка состояния пациента проводится до начала терапии, через 14 дней или 1 мес., затем

через 3, 6, 9 и 12 мес. с обязательным контролем над функцией внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)), антропометрическими показателями, ИМТ, а также частотой госпитализаций и потребности в антибактериальной терапии. Подчеркивается, что появление или усиление кашля и мокроты в первые недели может отражать повышение эффективности лечения и не всегда является признаком НР.

Базисная терапия при использовании CFTR-модуляторов и новые подходы к нутритивной поддержке пациентов с муковисцидозом

Базисная терапия на фоне применения таргетной терапии в настоящее время сохраняется, т. к. не накоплено достаточно доказательств для ее отмены.

Показанием к отмене дорназы альфа с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля через носовые канюли на фоне таргетной терапии является отсутствие патологических изменений по данным спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух через 1 год от старта терапии, а показаниями к отмене дорназы альфа для нижних дыхательных путей — нормализация функции хлорного CFTR-канала при отсутствии грамотрицательной флоры, легочного микобактериоза, высева метициллин-резистентных *S. aureus*, бронхоэктазов и наличия нормальных показателей функции внешнего дыхания (спирометрия). Обязательным условием является динамическое наблюдение в дальнейшем.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) в крови 2 раза в год с решением вопроса о целесообразности их применения в связи с возможностью развития гиповитаминоза.

На фоне таргетной терапии описано значимое увеличение массы тела, составляющее в среднем 13–15 % в течение первых 16–24 нед. лечения, с последующей стабилизацией показателей. По данным наблюдений в США, после начала широкого применения CFTR-модуляторов доля взрослых пациентов с избыточной массой тела увеличилась на 26,7 %, однако при этом требуется пересмотр традиционных подходов к питанию.

В эру широкого внедрения CFTR-модуляторов в клиническую практику существенно пересматривается традиционная концепция нутритивной поддержки пациентов с МВ. Если ранее гиперкалорийная высокожировая диета рассматривалась как универсальная рекомендация для всех пациентов с МВ, то в КР (2025) четко сформулирован переход к принципам «здорового питания» как базовой стратегии при достижении стабильного нутритивного статуса на фоне таргетной терапии. Подчеркивается, что при достижении ИМТ пациента 50-го перцентиля и его устойчивом сохранении в течение не менее 6 мес. на фоне терапии CFTR-модуляторами возможно изменение диетологических рекомендаций — от гиперкалорийной диеты к физиологической норме энергопотребления с учетом возраста, пола и уровня физической активности. Таким образом, диетотерапия становится динамическим компонентом персонализированного подхода к ведению пациента.

Прием препаратов таргетной терапии должен осуществляться во время основных приемов пищи или с молочными продуктами, обеспечивающими поступление в среднем 4–5 г жиров на каждую дозу лекарства. Это условие остается принципиально важным для оптимальной абсорбции CFTR-модуляторов,

несмотря на пересмотр общей калорийности и жировой нагрузки рациона.

Для объективной оценки нутритивного статуса рекомендуется динамический контроль не только над ИМТ, но и составом тела с использованием биоимпедансометрии, позволяющей оценивать процентное соотношение жировой, мышечной массы и воды. Такой подход позволяет своевременно выявлять скрытую саркопению или избыточное накопление жировой ткани, которые могут не отражаться в показателях ИМТ, и корректировать диетологическую тактику [23].

Гетерозиготные носители патогенных вариантов гена CFTR и спектр CFTR-ассоциированных заболеваний

Современные данные свидетельствуют о наличии у носителей субклинических и клинически значимых функциональных нарушений. Включение данного раздела имеет практическое значение, поскольку гетерозиготные носители вариантов гена *CFTR*, как правило, наблюдаются вне специализированных центров МВ — у гастроэнтерологов, пульмонологов, оториноларингологов, урологов и репродуктологов. Отсутствие классического фенотипа МВ может приводить к поздней диагностике CFTR-ассоциированных состояний, неполноценному ведению пациентов и недооценке роли генетических факторов в патогенезе заболевания.

Гетерозиготные носители экспрессируют приблизительно 50 % функциональных каналов CFTR, что в ряде случаев оказывается недостаточным для поддержания полноценной функции эпителиального транспорта. Установлено, что у носителей средний уровень хлоридов пота выше, чем у лиц без вариантов *CFTR*, но ниже диагностических значений, характерных для пациентов с МВ. Кроме того, описаны биохимические и иммунологические изменения, включая повышение внутриклеточного кальция, альфа-фетопротеина, белков мекония в неонатальном периоде и нарушение функции нейтрофилов. Этими особенностями частично объясняются более высокие значения иммунореактивного трипсина у носителей, выявляемые в рамках неонатального скрининга.

В КР (2025) подчеркивается, что носительство вариантов *CFTR* ассоциировано с повышенным риском ряда состояний, традиционно связанных с МВ, но протекающих без классических проявлений заболевания. К ним относятся хронический риносинусит, бронхоэктазы, нарушения репродуктивной функции, в первую очередь — панкреатиты. Острый, рецидивирующий и хронический панкреатит может развиваться как в рамках МВ, так и в виде CFTR-ассоциированного панкреатита. Патогенез связывается с нарушением секреции бикарбонатов, регуляции внутрипротокового pH и последующей обструкцией протоков поджелудочной железы при выраженном влиянии факторов окружающей среды (курение, алкоголь, особенности питания) (см. рисунок).

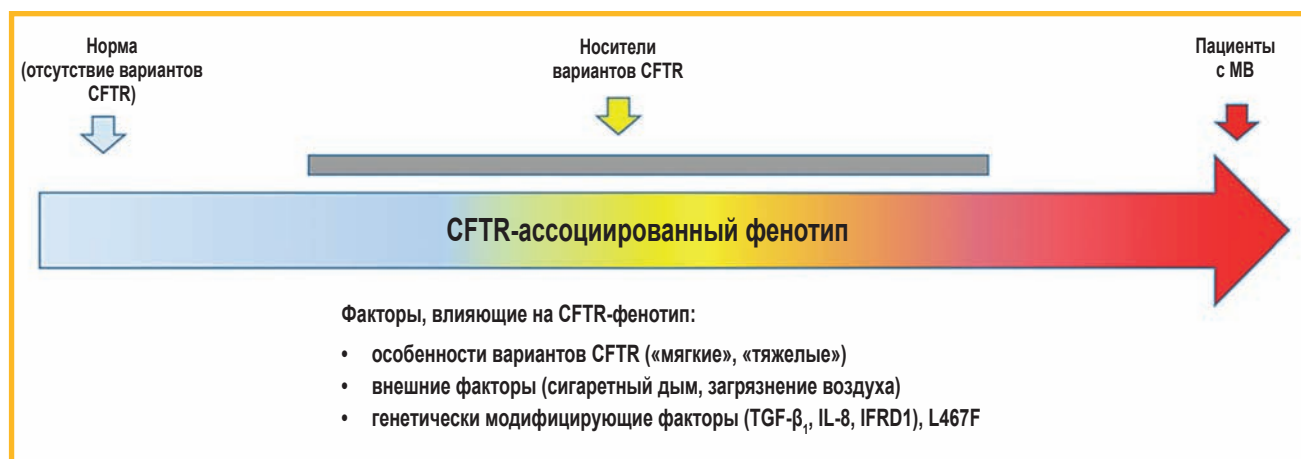


Рисунок. Факторы, потенциально модифицирующие фенотипы носителей гена *CFTR* [24]

Примечание: МВ – муковисцидоз; TGF (*Transforming Growth Factor*) – трансформирующий фактор роста; IL – интерлейкин.

Figure. Factors that potentially modify the phenotypes of *CFTR* gene carriers [24]

Отдельное внимание уделено синдрому врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD (*Congenital Bilateral Aplasia of Vas Deferens*), OMIM #277180), который рассматривается как типичный CFTR-ассоциированный фенотип. В среднем у 80 % мужчин с CBAVD выявляются 1 или 2 патогенных варианта CFTR, чаще – в гетерозиготном состоянии, нередко в сочетании с 5T (IVS8-T5)-аллелем, формирующим «мягкий» фенотип. Подчеркиваются этнические различия в спектре вариантов CFTR и возможность как изолированного течения CBAVD, так и его сочетания с другими проявлениями МВ.

Расширение программ неонатального, пренатального и прекоцепционного скрининга будет приводить к более частому выявлению носителей патогенных вариантов *CFTR*. Носительство может быть диагностировано при скрининге, обследовании членов семей пациентов с МВ или при молекулярно-генетических исследованиях по поводу других наследственных заболеваний; дети и родители пациентов с МВ являются облигатными носителями.

В КР (2025) впервые даны рекомендации по динамическому наблюдению за гетерозиготными носителями патогенных вариантов CFTR в медицинских организациях, оказывающих помощь пациентам с МВ. В зависимости от клинических рисков предлагается дифференцированный подход к наблюдению:

- ежегодный контроль панкреатических ферментов и ультразвуковое исследование органов брюшной полости у носителей вариантов, ассоциированных с панкреатитом;
- консультации уролога, репродуктолога и генетика у мужчин с риском нарушения репродуктивной функции при достижении репродуктивного возраста;
- генетическое консультирование и обследование партнера при планировании семьи.

Информированность о носительстве позволяет модифицировать влияние факторов риска, в частности, при курении может снижаться активность канала CFTR и носители вариантов гена могут подвергаться более высокому риску неблагоприятного влияния та-

бачного дыма. Кроме того, носительство может объяснять предрасположенность к тяжелым и атипичным инфекциям дыхательных путей. В КР (2025) впервые обсуждается потенциальная, пока дискуссионная, возможность кратковременного применения CFTR-модуляторов у носителей при тяжелых и рефрактерных респираторных инфекциях.

Таким образом, в данном разделе КР (2025) отражен переход от концепции «бессимптомного носительства» к пониманию спектра CFTR-ассоциированных состояний и подчеркнута необходимость дальнейшего изучения и клинического мониторинга гетерозиготных носителей при наличии симптомов.

Трансплантация органов и новые подходы к таргетной терапии после трансплантации

Впервые КР (2025) рекомендовано направлять пациента с МВ и выраженной портальной гипертензией (даже при относительно сохранной функции печени и до наступления терминальной стадии цирроза печени) к врачу-трансплантологу для оценки возможности и сроков проведения трансплантации печени и более раннего рассмотрения вопроса о трансплантации печени у пациентов, находящихся на стадии В или имеющих выраженные признаки портальной гипертензии даже при сохранной функции печени, а не только у пациентов при стадии С. Благодаря данному подходу следует ожидать снижения риска осложнений и улучшения долгосрочного прогноза [25, 26].

Рекомендован персонализированный подход для применения таргетной терапии пациентам с МВ после проведения трансплантации солидных органов с лечебной целью с учетом текущего статуса пациента. При назначении CFTR-модулятора и такролимуса после трансплантации органов у пациентов требуется более частый контроль над активностью АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы в крови, чем в декретированные сроки (по потребности), а также частый контроль (по потребности) над концентрацией такролимуса в крови с коррекцией

его дозы для достижения целевого диапазона и профилактики НР [27–29].

Заключение

Благодаря актуализации КР (2025), разработанных на основе современных достижений науки и клинической практики, раскрываются новые возможности для диагностики МВ (кистозного фиброза), увеличения охвата адекватной базисной и высокоэффективной терапией CFTR-модуляторами, оптимальной индивидуализированной организации динамического наблюдения за пациентами с МВ. При этом расширяются диагностические и терапевтические возможности для носителей вариантов гена CFTR и CFTR-ассоциированных заболеваний.

Литература

- Абрукова А.В., Авдеев С.Н., Аветисян Л.Р. и др., ред. Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. М.: Медпрактика-М; 2025. DOI: 10.61726/2239.2025.19.25.001.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Дата обращения: 07.01.26].
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2018. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=mlurb15z16157229379>
- Castellani C., Duff A. J. A., Bell S. C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–117. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Sosnay P.R., White T.B., Farrell P.M. et al. Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations. *J. Pediatr.* 2017; 181 (Suppl.): S52–S57. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.068.
- Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция *Burkholderia* серасия у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; 89 (4): 93–98. Доступно на <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Дата обращения: 07.01.26].
- Liu L., Coenye T., Burns J.L. et al. Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (Alcaligenes) xylooxidans recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (4): 1210–1213. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1210-1213.2002.
- Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus*. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 102–111. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111.
- Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86.
- Бурмистров Е.М., Краснотеловцев К.Г., Аветисян Л.Р. и др. Смешанные бактериально-вирусные инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология.* 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496.
- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2010; 87 (1): 15–20. Доступно на: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Дата обращения: 07.01.26].
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жемайта 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.
- 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.
- Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г. и др. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289.
- Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K CFTR gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
- Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Ефремова А.С. и др. Течение заболевания с оценкой функции хлорного канала и подбор таргетной терапии in vitro у взрослого пациента с муковисцидозом с генотипом 2184insA/L138ins. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 170–174. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15041.
- Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G;G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes (Basel).* 2023; 14 (9): 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
- Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В. и др. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188.
- Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л. и др. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 167–177. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177.
- Краснова М.Г., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л. и др. Оценка действия CFTR-модуляторов при наличии в генотипе пациентов с муковисцидозом варианта сплайсинга 2789+5G>A. *Пульмонология.* 2024; 34 (6): 857–868. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868.
- Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes.* 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
- Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of CFTR modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
- Caley L.R., Jarosz-Griffiths H.H., Smith L. et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
- Polgreen P.M., Comellas A.P. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu. Rev. Med.* 2022; 73: 563–574. DOI: 10.1146/annurev-med-042120-020148.
- Sellers Z.M., Assis D.N., Paranjape S.M. et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology.* 2024; 79 (5): 1220–1238. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000646.
- Freeman A.J., Sellers Z.M., Mazariegos G. et al. A multidisciplinary approach to pretransplant and posttransplant management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Liver Transpl.* 2019; 25 (4): 640–657. DOI: 10.1002/lt.25421.
- Testa I., Giuseppe I., Brugha R. et al. Safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic Fibrosis following liver transplantation: a systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (3): 554–560. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.04.006.
- Kapnadak S.G., Ramos K.J. Elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor use after solid organ transplant. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2024; 30 (6): 660–666. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001110.

29. Ramos K.J., Guimbellot J.S., Valapour M. et al. CFLTC Study Group. Use of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (5): 745–752. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.04.009.

Поступила: 09.01.26
Принята к печати: 18.02.26

References

1. Abrukova A.V., Avdeev S.N., Avetisyan L.R. et al., eds. [Innovative methods of diagnosis and treatment of cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2025. DOI: 10.61726/2239.2025.19.25.001 (in Russian).
2. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Accessed: January 7, 2026] (in Russian).
3. Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2018. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=mlurb15z16157229379> (in Russian).
4. Castellani C., Duff A. J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–117. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
5. Sosnay P.R., White T.B., Farrell P.M. et al. Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations. *J. Pediatr.* 2017; 181 (Suppl.): S52–S57. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.068.
6. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. [Persistence of Burkholderia cepacia in patients with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; 89 (4): 93–98. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13755> [Accessed: January 7, 2026] (in Russian).
7. Liu L., Coenye T., Burns J.L. et al. Ribosomal DNA-directed PCR for identification of *Achromobacter* (Alcaligenes) xylooxidans recovered from sputum samples from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (4): 1210–1213. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1210-1213.2002.
8. Avetisyan L.R., Medvedeva O.S., Chernukha M.Yu. et al. [Epidemiological and microbiological peculiarities of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*]. *Pediatrica. Zhurnal imeny G.N.Speranskogo.* 2020; 99 (2): 102–111. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111 (in Russian).
9. Siyanova E.A., Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R. et al. [Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*]. *Pediatrica. Zhurnal imeny G.N.Speranskogo.* 2018; 97 (2): 77–86. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86 (in Russian).
10. Burmistrov E.M., Krasnoslobodtsev K.G., Avetisyan L.R. et al. [Mixed bacterial-viral lung infections in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (4): 488–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-488-496 (in Russian).
11. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 87 (1): 15–20. Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13395> [Accessed: January 7, 2026] (in Russian).
12. 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).
13. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D. [Efficacy and safety of triple therapy (elxacaftor/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).
14. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Berezhnoy V.G. et al. [The experience with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289 (in Russian).
15. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Bulatenko N. et al. Clinical and functional characteristics of the E92K CFTR gene variant in the Russian and Turkish population of people with cystic fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6351. DOI: 10.3390/ijms24076351.
16. Melyanovskaya Y.L., Krasovskiy S.A., Efremova A.S. et al. [Course of the disease with evaluation of the chloride channel function and selection of target therapy in vitro in an adult with cystic fibrosis with 2184insA/L138ins genotype]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 170–174. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15041 (in Russian).
17. Kondratyeva E., Melyanovskaya Y., Efremova A. et al. Clinical and genetic characteristics of a patient with cystic fibrosis with a complex allele [E217G;G509D] and functional evaluation of the CFTR channel. *Genes (Basel).* 2023; 14 (9): 1705. DOI: 10.3390/genes14091705.
18. Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L., Bulatenko N.V. et al. [Description of rare alleles of the CFTR gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 178–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188 (in Russian).
19. Amelina E.L., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L. et al. [Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with “mild” and “severe” genetic variants]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 167–177. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177 (in Russian).
20. Krasnova M.G., Efremova A.S., Melyanovskaya Yu.L. et al. Therapeutic effect of CFTR modulators in cystic fibrosis patients with the 2789+5G>A splice variant in the genotype. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (6): 857–868. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-857-868 (in Russian).
21. Kondratyeva E., Bukharova T., Efremova A. et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes.* 2021; 12 (6): 837. DOI: 10.3390/genes12060837.
22. Efremova A., Kashirskaya N., Krasovskiy S. et al. Comprehensive assessment of CFTR modulators' therapeutic efficiency for N1303K variant. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2770. DOI: 10.3390/ijms25052770.
23. Caley L.R., Jarosz-Griffiths H.H., Smith L. et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
24. Polgreen P.M., Comellas A.P. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu. Rev. Med.* 2022; 73: 563–574. DOI: 10.1146/annurev-med-042120-020148.
25. Sellers Z.M., Assis D.N., Paranjape S.M. et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology.* 2024; 79 (5): 1220–1238. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000646.
26. Freeman A.J., Sellers Z.M., Mazariegos G. et al. A multidisciplinary approach to pretransplant and posttransplant management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Liver Transpl.* 2019; 25 (4): 640–657. DOI: 10.1002/lt.25421.
27. Testa I., Giuseppe I., Brugha R. et al. Safety and efficacy of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with Cystic Fibrosis following liver transplantation: a systematic review. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (3): 554–560. DOI: 10.1016/j.jcf.2024.04.006.
28. Kapnadak S.G., Ramos K.J. Elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor use after solid organ transplant. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2024; 30 (6): 660–666. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001110.
29. Ramos K.J., Guimbellot J.S., Valapour M. et al. CFLTC Study Group. Use of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (5): 745–752. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.04.009.

Received: January 09, 2026

Accepted for publication: February 18, 2026

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 науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

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); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 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); Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (SPIN-код: 5020-3550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, The Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (SPIN-code: 5020-3550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Кондратенко Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (SPIN-код: 9605-3821; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Olga V. Kondratenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (SPIN-code: 9605-3821; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Scientific and Clinical

Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN-код: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Olga I. Simonova, Doctor of Medicine, Professor, 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); Pediatrician, Head of the Pulmonology Department, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru (SPIN-code: 2241-9728; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Университета МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Китай; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (SPIN-код: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Institution "Petrovsky National Research Center of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of Faculty Pediatrics Department, Institute of Motherhood and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Shenzhen MSU-BIT University, China; Chief freelance pediatric specialist in preventive medicine, Healthcare Ministry of the Russian Federation, President of the Union of Pediatricians, Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (SPIN-code: 1312-2147; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Селимзянова Лилия Робертовна — к. м. н. доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины, врач-пульмонолог Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра № 2 Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: selimzyanova@pediatr-russia.ru (SPIN-код: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

Liliia R. Selimzyanova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Children's Health named after N.F.Filatov, 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 the Department of Standardization and Study of the Fundamentals of Evidence-Based Medicine, Pulmonologist, Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Scientific and Clinical Center No.2, Federal State Budgetary Institution "Petrovsky National Research Center of Surgery", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Associate Professor, Faculty Pediatrics Department Institute of Motherhood and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail:

selimzyanova@pediatr-russia.ru (SPIN-code: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

Одинаева Нурино Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-00; e-mail: nig05@mail.ru (SPIN-код: 1011-1896; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nurino D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (498) 699-53-00; e-mail: nig05@mail.ru (SPIN-code: 1011-1896; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Centre for Medical Genetics; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и идея статьи, написание текста
Авдеев С.Н., Куцев С.И., Намазова-Баранова Л.С., Одинаева Н.Д. — дизайн статьи утверждение окончательного варианта статьи
Куцев С.И. — раздел ДНК-диагностики
Кондратенко О.В., Чернуха М.Ю. — раздел микробиологии

Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Симонова О.И., Красовский С.А. — информация о таргетной терапии

Селимзянова Л.Р., Красовский С.А., Симонова О.И. — техническое оформление, подготовка списка литературы

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

Kondratyeva E.I. — concept and design, text writing of the article
Avdeev S.N., Kutsev S.I., Namazova-Baranova L.S., Odinaeva N.D. — design of the article, approval of the final version of the article

Kutsev S.I. — information about molecular genetic diagnostic methods
Kondratenko O.V., Chernukha M.Y. — information about microbiological methods

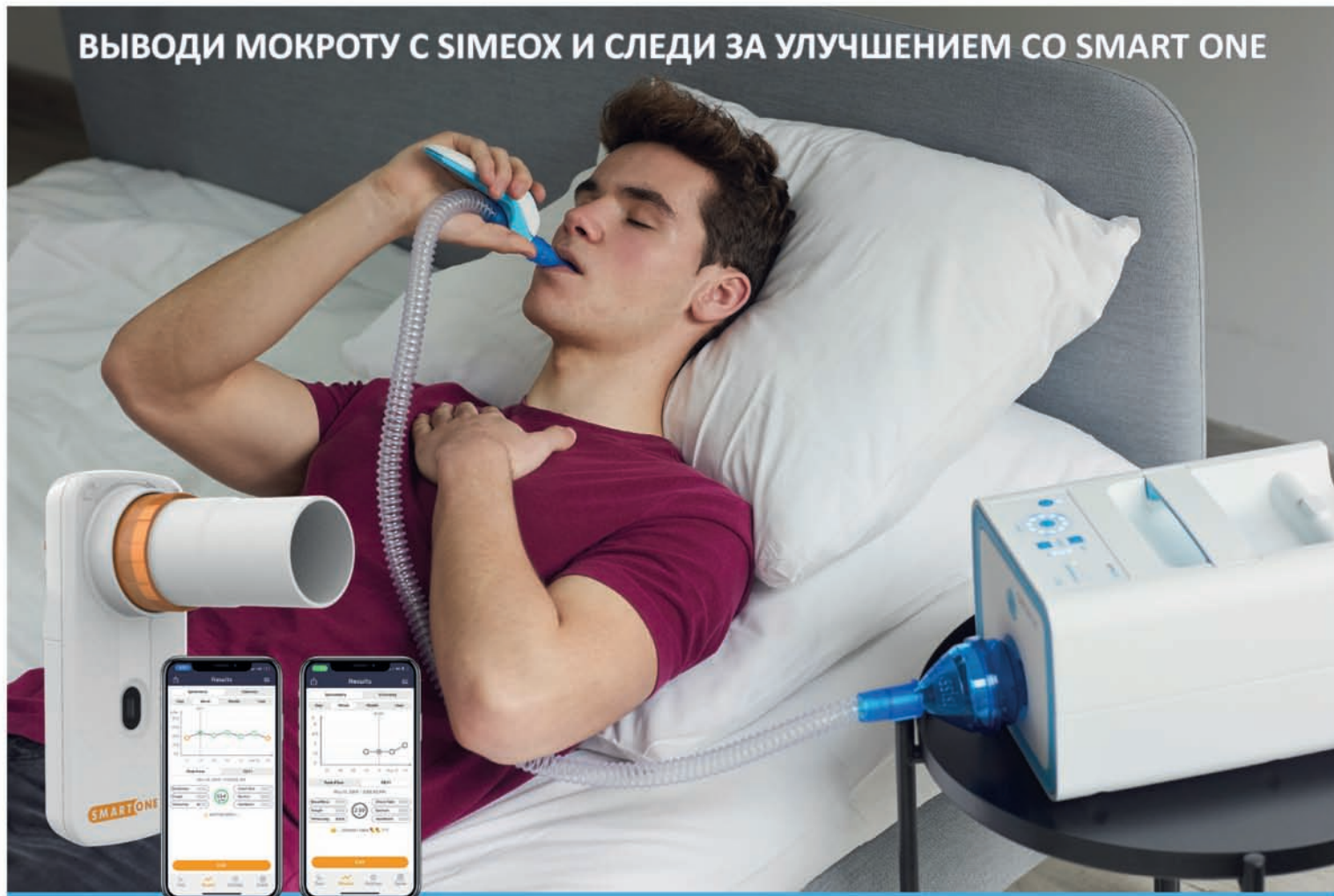
Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Simonova O.I., Krasovskiy S.A. — information about CFTR modulator therapy

Selimzyanova L.R., Krasovskiy S.A., Simonova O.I. — technical design, preparation of a bibliography

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

Симбиоз Smart One и Simeox

ВЫВОДИ МОКРОТУ С SIMEOX И СЛЕДИ ЗА УЛУЧШЕНИЕМ СО SMART ONE



SIMEOX ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «Кистозный фиброз (муковисцидоз)»

SIMEOX — простой в применении, аппарат для помощи удаления выделений из дыхательных путей: безболезненно и неинвазивно снижает вязкость слизи, улучшает дренаж из дистальных отделов лёгких без риска коллапса бронхов

SMART ONE — портативный спирометр, точно измеряет FEV1 (максимальный объём выдоха за 1 секунду), PEF (пиковую скорость выдоха), уровень SpO2 и частоту пульса

Одновременное использование Simeox + Smart One помогает контролировать изменения в лёгких. Убедитесь сами!

Подходят для использования в медицинских учреждениях и на дому, для взрослых и детей

- **Муковисцидоз**
- **Первичная цилиарная дискинезия**
- **Бронхоэктазы**
- **Хронический бронхит**
- **Нарушения мукоцилиарного клиренса**
- **ХОБЛ**

formed.ru

+ 7 (495) 989-23-38

formed@formed.ru

FORMED



MIR
MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH



PhysioAssist
Assisted Airway Clearance

Первичный спонтанный пневмоторакс у детей: к проекту клинических рекомендаций

Е.И.Кондратьева^{1,2}, Е.В.Лошкова^{1,3}, Д.А.Морозов^{4,5}, М.И.Айрапетян^{4,5}, В.И.Елагина¹ ✉, Д.С.Михайленко¹, С.И.Куцев¹

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»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, влд. 24А, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

⁴ Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»: 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8, пос. Коммунарка, внутреннее территориальное городское поселение Сосенское

Резюме

Отсутствие клинических рекомендаций по пневмотораксу в педиатрической практике оставляет открытыми множество вопросов. Эти вопросы начинаются с терминологии, основные дефиниции по проблеме пневмоторакса должны быть обозначены в позиционном документе. Ряд заболеваний встречается исключительно у детей, однако детская классификация пневмоторакса отсутствует. Большинство заболеваний, включающих пневмоторакс как симптом, генетически детерминированы. На сегодняшний день остаются открытыми терапевтические вопросы по консервативной и оперативной тактике ведения детей с пневмотораксом на этапе отделений интенсивной терапии и хирургических стационаров, а также последующего диспансерного наблюдения. **Целью** работы являлась подготовка обзора литературы для создания рабочей версии клинических рекомендаций и обозначение точки зрения экспертов на основные сложные и дискуссионные вопросы. **Результаты.** Сделаны предложения по этиологической классификации пневмоторакса у детей с акцентом на наследственные формы заболевания. Обсуждаются вопросы лучевой и молекулярно-генетической диагностики. Рассмотрены алгоритмы терапии и динамическое наблюдение, сформулированы предложения по коррективке. **Заключение.** Разработка клинических рекомендаций, посвященных пневмотораксу, и обсуждение связанных с этим проблем является актуальной задачей для практического здравоохранения. **Ключевые слова:** спонтанный пневмоторакс, дети, наследственные заболевания легких, диагностика, терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2026

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Морозов Д.А., Айрапетян М.И., Елагина В.И., Михайленко Д.С., Куцев С.И. Первичный спонтанный пневмоторакс у детей: к проекту клинических рекомендаций. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 176–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-176-193

Primary spontaneous pneumothorax in children: drafting clinical guidelines for pediatricians and pediatric surgeons

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Elena V. Loshkova^{1,3}, Dmitry A. Morozov^{4,5}, Maxim I. Airapetyan^{4,5}, Valeriya I. Elagina¹ ✉, Dmitry S. Mikhaylenko¹, Sergey I. Kutsev¹

¹ Research Centre for Medical Genetics; ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; ul. Komintern 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

⁴ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

⁵ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”: ul. Sosenskiy Stan 8, pos. Kommunarka, Sosenskoye internal territorial urban settlement, Moscow, 108814, Russia

Abstract

The lack of clinical guidelines for pneumothorax in pediatric practice leaves many questions unanswered. These questions begin with terminology. Key definitions of terms associated with pneumothorax should be outlined in a position paper. There is no pediatric classification of pneumothorax, although a number of diseases occur exclusively in children. Most diseases that include pneumothorax as a symptom are genetically determined. Currently, questions remain regarding the conservative and surgical management of children with pneumothorax in intensive care units and surgical hospitals, as well as subsequent follow-up. **The aim** was to prepare a literature review for the development of a working version of clinical guidelines and to identify expert opinions on key complex and controversial issues. **Results.** Proposals are made for the etiologic classification of pneumothorax in children, with an emphasis on hereditary forms of the disease. Issues of radiological and molecular genetic diagnostics are discussed. Treatment algorithms and follow-up are discussed. **Conclusion.** Therefore, the development of clinical guidelines for pneumothorax is a pressing issue in health-care practice and requires discussion.

Key words: spontaneous pneumothorax, children, hereditary lung diseases, diagnosis, therapy.

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

Funding. There was no sponsorship.

© Kondratyeva E.I. et al., 2026

For citation: Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Morozov D.A., Airapetyan M.I., Elagina V.I., Mikhaylenko D.S., Kutsev S.I. Primary spontaneous pneumothorax in children: drafting clinical guidelines for pediatricians and pediatric surgeons. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 176–193 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-176-193

Пневмоторакс — это скопление воздуха в ограниченном плевральной пространством грудной клетки между легкими и грудной стенкой. В большинстве случаев пневмоторакс возникает спонтанно (первичный спонтанный пневмоторакс — ПСП), но он также может быть вызван травмой или уже существующими легочными или системными заболеваниями (вторичный пневмоторакс). Хотя пневмоторакс у детей встречается нечасто, он может быть опасен для жизни.

По причине возникновения пневмоторакс различается следующим образом:

- **спонтанный пневмоторакс (СП)** возникает без известного заболевания или провоцирующего фактора. Различаются первичный (идиопатический) и вторичный пневмоторакс. Вторичный пневмоторакс возникает как осложнение хронического или острого заболевания легких. Обычно он сопровождается более высокими частотой и смертностью, чем ПСП;
- **травматический пневмоторакс** возникает в результате тупой или проникающей травмы грудной клетки;
- **ятрогенный пневмоторакс** является осложнением некоторых диагностических или терапевтических процедур.

Отсутствие клинических рекомендаций по пневмотораксу в педиатрической практике оставляет открытыми многочисленные вопросы. Основу этих вопросов составляет терминология, таким образом, основные дефиниции по проблеме пневмоторакса должны быть обозначены в позиционном документе. Классификация пневмоторакса в педиатрии отсутствует. Большинство заболеваний, включающих в себя пневмоторакс как симптом, генетически детерминированы. У практических врачей должно быть сформировано представление о направлении, в котором следует проводить дифференциально-диагностический поиск. На сегодняшний день остаются открытыми терапевтические вопросы по консервативной и оперативной тактике ведения детей с пневмотораксом на этапе отделений интенсивной терапии и хирургических стационаров, а также дальнейшего диспансерного наблюдения. Таким образом, разработка клинических рекомендаций, посвященных пневмотораксу

в детском возрасте, является актуальной задачей для практического здравоохранения.

Целью работы явились подготовка обзора литературы для создания проекта клинических рекомендаций и обозначение точки зрения экспертов на основные сложные и дискуссионные вопросы.

Материалы и методы

Изучены и проанализированы 88 литературных источников по проблеме пневмоторакса за последние 20 лет.

Термины и определения

Синдром утечки воздуха у детей, или синдром экстравазации воздуха, — это группа патологических состояний, при которых воздух выходит за пределы легких и скапливается в окружающих тканях или полостях [1, 2]. Это происходит из-за повреждения альвеол и воздухоносных путей, что приводит к различным типам утечки воздуха.

Основные проявления синдрома утечки воздуха:

- **Пневмоторакс** — скопление воздуха в плевральной полости, между легким и грудной стенкой, что может приводить к коллапсированию легкого и затруднению дыхания.
- **Первичный пневмоторакс** — это пневмоторакс, встречающийся без очевидных причин у прежде здоровых индивидуумов, не связанный с травмой легкого и врачебными манипуляциями.
- **Вторичный пневмоторакс** — пневмоторакс, возникающий на фоне имеющейся прогрессирующей легочной патологии или другого наследственного или иммуновоспалительного заболевания.
- **Пневмомедиастинум** — состояние, сопровождающееся скоплением воздуха в средостении (пространстве между легкими), которое может быть вызвано повреждением трахеи, бронхов или пищевода.
- **Пневмоперикард** — состояние, сопровождающееся наличием воздуха в полости перикарда, окружающей сердце.

- **Пневмоперитонеум** — состояние, сопровождающееся накоплением воздуха в брюшной полости.
- **Подкожная эмфизема** — состояние, связанное с появлением воздуха в подкожной клетчатке, чаще всего на шее или груди.
- **Эмфизема легких** — анатомическое изменение легочной ткани, характеризующееся патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол и сопровождающееся деструктивными изменениями альвеолярных стенок.
- **Полость** — газосодержащее пространство, визуализируемое как участок «просветления» или низкой плотности в пределах консолидации, образования или узла. Полость образуется путем удаления или дренирования некротической части поражения через бронхиальное дерево, может иногда содержать жидкость. При этом термин «полость» не является синонимом «абсцесса» [2, 3].
- **Киста** — пространство любой сферической формы, окруженное эпителиальной или фиброзной стенкой различной толщины. Кисты могут иметь различную толщину стенки, но, как правило, они тонкостенные (< 2 мм) и существуют вне ассоциации с легочной эмфиземой. Размер кисты составляет ≥ 1 см в диаметре [3, 4].
- **Булла** (буллезная эмфизема, ложная альвеолярная киста) — воздушное пространство размером > 1 см (обычно несколько сантиметров в диаметре), резко отграниченное тонкой (толщиной < 1 мм) стенкой. Булла обычно сопровождается эмфизематозной трансформацией в прилежащей легочной паренхиме [3, 5, 6].
- **Блеб**, или киста плевры — это небольшое воздушно-содержащее пространство, которое расположено в субплевральной зоне и / или непосредственно контактирует с висцеральной плеврой, размером ≤ 1 см в диаметре. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) блеб визуализируется как тонкостенное кистозное воздушное пространство, соприкасающееся с плеврой [3].

Обсуждение терминологии

В публикациях отечественных и зарубежных авторов обращает на себя внимание расхождение в терминологии.

Причиной пневмоторакса могут быть лопнувшие блебы, кисты и буллы. Обсудим терминологию этих образований. Так, некоторыми авторами отмечается, что принципиальным отличием полости, кисты, буллы и блеба является строение стенки и ее толщина, однако по гистологическим признакам часто наблюдается отсутствие принципиальных различий в строении стенки и идентичности структуры и морфологии клеточных и межклеточных элементов [7]. В частности, А.С. Михайловой и А.С. Белевским [8] обозначено, что «... полость имеет толстую стенку (хотя стенка может быть и тонкой в зависимости от этиологии), киста и булла — тонкую». Акцент сделан на том, что при про-

ведении гистологического исследования принято различать *истинные* кисты, имеющие фиброзную капсулу, выстланную бронхиальным эпителием, и заполненные серозной жидкостью, и *ложные*, имеющие на ранней стадии развития стенку в виде сжатой легочной паренхимы, а на поздней — фиброзную капсулу без эпителиальной выстилки. Большое сходство с ложными кистами имеют буллы, которые возникают на фоне эмфиземы легких первичного или вторичного характера.

Согласно глоссарию общества Флейшнера (*Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging*) [3], полость — это газосодержащее пространство, визуализируемое как участок «просветления» или низкой плотности в пределах консолидации, образования или узла. Полость образуется путем удаления или дренирования некротической части поражения через бронхиальное дерево и может иногда содержать жидкость, а киста — пространство любой сферической формы, окруженное эпителиальной или фиброзной стенкой разной толщины.

Полости не только могут формироваться в результате гнойного воспалительного процесса, ишемического некроза, аномалий развития легочной ткани, сопровождающихся замещением легочной паренхимы кистами, но и могут являться симптомами таких заболеваний, как туберкулез, абсцедирующая пневмония, лимфангиолейомиоматоз, гистиоцитоз Х, аспергиллез, вирусные инфекции, в т. ч. новая коронавирусная инфекция COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*). В частности, при COVID-19 при объеме тромбоза сосудов легких, который не нарушает витальные функции, развивается асептический некроз с последующим формированием на его месте полостей [9–15].

«Кистозный» — это описательное прилагательное, обозначающее образования, характеризующиеся центральным затуханием, эквивалентным воздушному, и окруженные стенкой различной толщины и формы. Из-за отсутствия объективных критериев для количественной оценки толщины стенок этих образований, а также из-за множества предлагаемых в настоящее время определений, а не из-за отсутствия единого мнения в литературе, структуры, которые обычно называют «кистозными» (булла, блеба, киста), имеют неизбежное морфологическое сходство. Поскольку причину кистозных образований часто сложно определить с помощью КТ, термин «кистозный» можно использовать как описательный, не связанный с той или иной этиологией [3].

Кисты могут иметь различную толщину стенки, но, как правило, они тонкостенные. В 2023 г. отечественными авторами обозначено, что толщина стенки кисты может быть различной, но обычно составляет 1–2 мм. При толщине стенки < 1 мм следует думать о булле в легком; при толщине стенки > 2 мм — о наличии полости. Данный термин обычно используется для описания полостей у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) (лимфангиолейомиоматоз или лангергансоподобный гистиоцитоз, лимфоидная интерстициальная пневмония и др.), интерстициальной эмфиземой, а также единичными полостями, случайно выявленными по данным КТ.

Важно отметить, что мелкие воздушные кисты размером ≤ 1 см с толстыми стенками являются проявлением «сотового легкого» и определяются у пациентов с фиброзом различного генеза [2].

Таким образом, киста — это любая ограниченная и четко очерченная воздухосодержащая структура в паренхиме легкого. Кисты могут возникать в результате таких процессов, как обструкция дыхательных путей с расширением дистальных воздухоносных пространств (механизм обратного клапана), некроз стенок дыхательных путей или разрушение паренхимы легкого протеазами. С возрастом может появляться небольшое количество кист в легких. При визуализации киста выглядит как ограниченная и четко очерченная область просветления и / или низкой плотности с тонкой и обычно правильной формы стенкой. Большинство кист содержат воздух, но иногда в них могут находиться жидкость или твердые частицы. Следует отметить, что рентгенологические и патологические определения «кисты» различаются [3].

Термин «спонтанный пневмоторакс» введен в клиническую практику в 1803 г. *A. Hard*, а клиническая симптоматика СП подробно описана в 1819 г. *R. Laennec*. Современное описание ПСП впервые было сделано *Х. Кьергардом* в 1932 г.

Пневмоторакс, представляющий собой скопление воздуха или газов в плевральной полости, является распространенной находкой у здоровых подростков [16]. С тех пор как *R. Laennec* изобрел стетоскоп и стал первым врачом, который надежно отличил пневмоторакс от других патологических состояний дыхательной системы еще в 1813 г. [18], СП стал нередкой находкой в практике педиатров и терапевтов.

ПСП возникает без какого-либо провоцирующего травматического или ятрогенного воздействия, а вторичный пневмоторакс всегда имеет известную первичную причину [16–19].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), спонтанный пневмоторакс и кисты, как их причины, имеют следующие коды:

- J93.0: Спонтанный пневмоторакс напряжения;
- J93.1: Другой спонтанный пневмоторакс;
- J93.8: Другой пневмоторакс;
- J93.9: Пневмоторакс неуточненный;
- S27.0: Травматический пневмоторакс;
- J95.80: Ятрогенный пневмоторакс;
- P25.1: Пневмоторакс, возникший в перинатальном периоде.

- Группой риска являются пациенты с диагнозами:
- J98.4: Приобретенная или неуточненная киста легкого;
 - Q33.0: Врожденная киста легкого.

Факторы риска

Факторы риска синдрома утечки воздуха в период новорожденности:

- недоношенность;
- очень низкая масса тела при рождении;
- низкая оценка по шкале Апгар и необходимость реанимации;
- вентиляция с положительным давлением;
- использование высокого пикового давления на вдохе;
- использование высокого дыхательного объема;
- использование большого времени вдоха;
- респираторный дистресс-синдром;
- синдром аспирации мекония;
- аспирация амниотической жидкости;
- пневмония;
- легочная гипоплазия.

Наследственные формы первичного спонтанного пневмоторакса

Семейный ПСП включает в себя несколько генетически обусловленных заболеваний и может быть подразделен на те, которые вызваны дефектами белков внеклеточного матрикса (т. е. нарушениями соединительной ткани) и те, которые вызваны мутациями генов-супрессоров опухолей. Нарушения соединительной ткани, связанные с пневмотораксом, включают в себя синдромы Марфана, Элерса–Данло и Лойса–Дитца [20–26].

Классификация пневмоторакса

Этиопатогенетическая и клиническая классификации заболевания

Основу классификации по этиопатогенетическому принципу составляют ведущий патологический механизм возникновения пневмоторакса и связь с основным заболеванием (табл. 1) [27]. В 2025 г. Обществом Флейшнера (медицинское общество специалистов в области торакальной радиологии) предложено новое

Таблица 1
Этиопатогенетическая классификация спонтанного пневмоторакса ([7] с дополнениями авторов)

Table 1
Etiopathogenetic classification of spontaneous pneumothorax ([7] with additions by the authors)

По этиологии	Форма
Первичный пневмоторакс, встречающийся без очевидных причин у прежде здоровых индивидуумов (неуточненная этиология)	Врожденный / генетический дефект: • ИЗЛ, связанное с дефицитом фолликулина (ранее – синдром Берта–Хогг–Дюбе)
Первичный пневмоторакс на фоне наследственных заболеваний, входящий в общий симптомокомплекс	• легочный лимфангиолейомиоматоз (дополнение)

Начало. Продолжение табл. 1 см. на стр. 180

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 179

Первичный пневмоторакс на фоне наследственных заболеваний соединительной ткани	• заболевания с нарушением цитоархитектоники легких (дополнение)
	• ИЗЛ, ассоциированное с нейрофиброматозом (ранее – заболевание легких, ассоциированное с нейрофиброматозом)
	• ИЗЛ, связанное с дефицитом кислой сфингомиелиназы (ранее – болезнь Ниманна–Пика)
	• ИЗЛ, связанное с дефицитом альфа-галактозидазы А (ранее – болезнь Фабри)
	• ИЗЛ, связанное с дефицитом глюкоцереброзидазы (ранее – болезнь Гоше)
	• врожденная легочная лимфангиэктазия (ранее – первичная легочная лимфангиэктазия)
	• диффузный легочный лимфангиоматоз
	• первичная буллезная эмфизема легких
	• первичная диффузная эмфизема легких
	Первичный пневмоторакс на фоне наследственных заболеваний соединительной ткани:
	• синдром Марфана
	• сосудистый (тип IV) синдрома Элерса–Данло
	• синдром Лойса–Дитца (дополнение)
	• гомоцистинурия (дополнение)
	• эластолизис (синонимы: синдром дряблой кожи, cutis laxa) (дополнение)
Вторичный – пневмоторакс, возникающий на фоне уже имеющейся и прогрессирующей легочной патологии	Ассоциированный респираторный дистресс-синдром новорожденных у недоношенных детей (дополнение)
	Инфекционные заболевания легких (дополнение):
	• новая коронавирусная инфекция COVID-19
	• пневмоцистная пневмония у лиц с синдромом приобретенного иммунного дефицита
	• паразитарные заболевания
	• грибковые инфекции
	• другие пневмонии
	ИЗЛ (дополнение):
	• интерстициальная пневмония
	• нарушения альвеолярного наполнения
	• ИЗЛ, связанные с иммунологическими нарушениями
	• прогрессирующий легочный фиброз
	• острое обострение ИЗЛ (ранее – острое обострение легочного фиброза, острое обострение интерстициальной пневмонии)
	• диффузное альвеолярное кровотечение (ранее – диффузное легочное кровотечение, альвеолярное кровотечение)
	• комбинированный легочный фиброз и эмфизема (введен впервые)
	• семейное ИЗЛ (ранее – семейный легочный фиброз, семейная интерстициальная пневмония)
	• ИЗЛ вторичные
	• новообразования, проявляющиеся как ИЗЛ
	• ИЗЛ, индуцированные лимфопролиферативными заболеваниями
	Другое
	Заболевания соединительной ткани:
	• ювенильный идиопатический артрит
	• анкилозирующий спондилит
	• полимиозит / дерматомиозит
	• системная склеродермия
	Болезни накопления:
	• легочный альвеолярный микролитиаз
	• легочный протеиноз
	Заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами: первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз и др.
	Различные синдромы, связанные с аномалиями бронхиального дерева
	Сосудистые аномалии
	Заболевания, сопровождающиеся эмфиземой
	Дефицит α_1 -антитрипсина (дополнение)
	Травматический
	Катамениальный пневмоторакс (синоним: легочная форма эндометриоза) (дополнение)

Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких.

соглашение по дефинициям при ИЗЛ [7], которое требует осмысления, в т. ч. клиницистами. Практическому врачу необходима клиническая классификация, которая позволила бы определять прогноз ПСП. Показано, что в неонатальном периоде прогно-

стической ценностью обладает уровень сатурации после процедуры торакотомии на фоне ПСП [28]. Для практической работы и принятия диагностических и терапевтических решений предлагается следующая клиническая классификация СП (табл. 2).

Таблица 2
Клиническая классификация спонтанного пневмоторакса у детей

Table 2
Clinical classification of spontaneous pneumothorax in children

По кратности образования	- Первый эпизод - Рецидив
По механизму	- Закрытый - Клапанный
По степени коллапса легкого	- Верхушечный (до $1/6$ объема – полоска воздуха, располагающаяся в куполе плевральной полости выше ключицы) - Малый (до $1/3$ объема – полоска воздуха ≤ 2 см паракостально) - Средний (до $1/2$ объема – полоска воздуха 2–4 см паракостально) - Большой (свыше $1/2$ объема – полоска воздуха > 4 см паракостально) - Тотальный (легкое полностью коллабировано) - Отграниченный (при спаечном процессе в плевральной полости)
Малый объем пневмоторакса	- По данным ATS – < 2 см между краем легкого и грудной стенкой на уровне ворот легкого - По данным BTS – < 3 см от верхушки до купола - Метод Лайта $< 25\%$
По локализации поражения	- Односторонний (правосторонний, левосторонний) - Двусторонний - Пневмоторакс единственного легкого
По осложнениям	- Неосложненный - Напряженный - Дыхательная недостаточность - Эмфизема мягких тканей - Пневмомедиастинум - Гемопневмоторакс - Гидропневмоторакс - Пиопневмоторакс - Ригидный
По уровню сатурации после дренирования плевральной полости (пневмоторакс в неонатальном периоде) (дополнение)	$\uparrow$ SpO₂ (1-й тип, $> 95\%$) - SpO₂ в норме (2-й тип, 90–94 %) $\downarrow$ SpO₂ (3-й тип, $< 90\%$)
По размеру булл (дополнение)	- Малые (< 2 см в диаметре) - Крупные (> 2 см в диаметре) - Гигантские ($> 1/3$ объема легкого)
По локализации булл и блебов (дополнение)	- Экстрапаренхиматозные буллы: расположены вне легочной ткани и связаны с легким тонкой ножкой - Поверхностные буллы: расположены на поверхности легкого и связаны с ним широким основанием - Интрапаренхиматозные буллы: расположены внутри легочной ткани
По распространенности булл (дополнение)	- Солитарная: обнаруживается только 1 булла - Односторонняя локальная (фокальная) – буллы наблюдаются в ≥ 2 и сегментах одного легкого - Односторонняя генерализованная (мультифокальная) – буллы обнаруживаются в ≥ 3 сегментах правого или левого легкого - Двухсторонняя форма
По морфологии булл (дополнение)	Тип: - I – буллы имеют гладкую внутреннюю поверхность без трабекул и минимальное сообщение с бронхом - II – внутрилегочные апикальные буллы с плотной фиброзной стенкой - III – генерализованная буллезная эмфизема, буллы с трабекулярной структурой - IV – буллы, имеющие внутри трабекулы
Оперативное вмешательство (при наличии) (дополнение)	Характер и дата оперативного лечения

Примечание: ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество; BTS (British Thoracic Society) – Британское торакальное общество; SpO₂ – насыщение гемоглобина крови кислородом.

Клиническая картина

Клиническая картина СП зависит от объема и скорости его развития и может в себя включать:

- боль в грудной клетке — внезапная, колющая или давящая боль в одной половине грудной клетки, часто усиливается при вдохе [16, 28]. Острая боль в груди может стихать в течение 24 ч, несмотря на постоянный пневмоторакс;
- одышка variabeльной степени выраженности. При ПСП может быть умеренной или отсутствовать, а при вторичном пневмотораксе — часто значительная из-за сниженного резервного объема легких [16, 28, 29];
- сухой кашель — нечастый, непродуктивный, появляется вскоре после начала симптомов [28];
- общие симптомы: тахипноэ (учащенное дыхание), тахикардия, снижение сатурации кислородом, особенно при вторичном СП. Тревожность, недомогание, усталость [16].

Объективные данные при физикальном обследовании:

- ослабленное или отсутствующее дыхание на стороне поражения;
- ослабление голосового дрожания;
- тимпанический перкуторный звук;
- смещение трахеи и сердечных тонов при напряженном (жизнеугрожающем) пневмотораксе;
- тахикардия;
- тахипноэ.

У детей с небольшим пневмотораксом результаты физикального обследования могут быть нормальными [27, 30].

У детей дошкольного и раннего школьного возраста СП встречается редко. К клиническим особенностям СП могут относиться сложности с объяснением жалоб и локализации боли.

У школьников и подростков жалобы не отличаются от таковых у взрослых. Включают в себя боль в грудной клетке, респираторные нарушения, вплоть до снижения сатурации и гемодинамических нарушений. Снижение сатурации при проведении пульсоксиметрии зависит от размера СП.

Основные признаки напряженного пневмоторакса:

- тахикардия;
- гипотония;
- цианоз;
- отклонение трахеи в контралатеральную сторону (на рентгеновском снимке) дополнительно к основным признакам.

Основным симптомом, связанным с развитием ПСП, является боль в груди (см. табл. 2) [26, 31–35]. Боль в груди обычно имеет острое начало и локализуется на стороне пневмоторакса. Двусторонний пневмоторакс встречается редко и регистрируется только в 1,3 % случаев [32]. Менее распространенные симптомы включают в себя одышку (43 %) и кашель (13 %). ПСП обычно развивается, когда пациент находится в состоянии покоя, у 76 % детей и 87 % взрослых [26, 34]. Доказательства связи между конкретными результатами физикального обследования и размером

пневмоторакса ограничены. Небольшой пневмоторакс часто клинически бессимптомен, тогда как более крупный пневмоторакс, как полагают, вызывает чаще классически описанные признаки и симптомы, включая ипсилатеральную гиперрезонансную перкуссию, ослабленные или отсутствующие дыхательные шумы и ослабленное голосовое дрожание [34]. Напряженный пневмоторакс, который, как правило, охватывает > 50 % объема легких, может прогрессировать до клинической картины шока [27].

Диагностика

Инструментальная диагностика

Рентгенодиагностика. Обязательным является выполнение рентгенографии в прямой и боковой проекциях на вдохе, которых достаточно для установления диагноза пневмоторакс. В сомнительных случаях необходимо выполнить дополнительный снимок на выдохе в прямой проекции.

Основные рентгенологические симптомы СП (рис. 1, 2):

- отсутствие легочного рисунка в периферических отделах соответствующего гемиторакса;
- смещение средостения и диафрагмы в здоровую сторону (при напряженном пневмотораксе);
- визуализация очерченного края коллабированного легкого;
- симптом глубоких борозд (у лежачих больных);
- изменение положения диафрагмы;
- асимметричное расширение грудной клетки.

При оценке рентгенограмм необходимо помнить о возможности ограниченного пневмоторакса, который, как правило, имеет верхушечную, парамедиастинальную или наддиафрагмальную локализацию. В этих случаях необходимо получить рентгенограммы на вдохе и выдохе, сравнение которых дает более полную информацию о наличии ограниченного пневмоторакса.

Важной задачей рентгенологического исследования является оценка состояния паренхимы легкого, как пораженного, так и противоположного. При оценке рентгенограмм пневмоторакс следует дифференцировать с гигантскими буллами, деструктивными процессами в легких, дислокацией полых органов из брюшной полости в плевральную. Перед дренированием плевральной полости необходимо выполнить рентгенографию в 2 проекциях или полипозиционную рентгеноскопию (стоя, сидя, лежа, в косых проекциях) для определения оптимальной точки дренирования.

Мультиспиральная КТ (МСКТ) ОГК является «золотым стандартом» для диагностики и дифференциальной диагностики СП, однако не рекомендуется в качестве рутинного обследования [16, 36].

По результатам КТ у 90 % пациентов обнаруживаются причины СП (буллы / блебы). **Важным является выполнение МСКТ легких только после предварительного купирования СП и максимально возможного расправления легочной паренхимы.** Метод позволяет

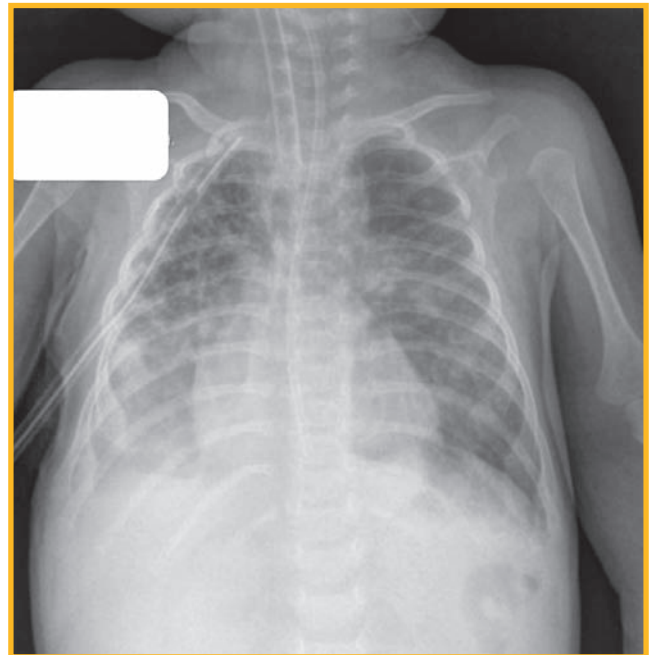
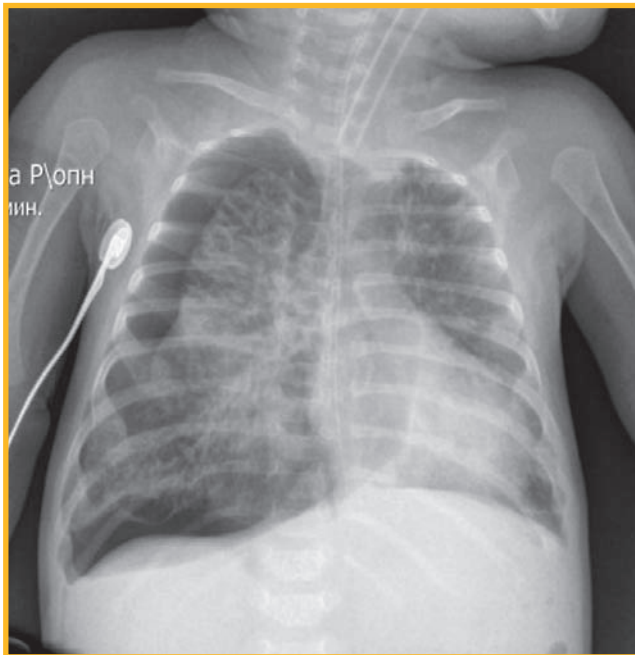


Рис. 1. Пневмоторакс справа на фоне бронхиолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка (24-е сутки жизни) с положительной динамикой после дренирования плевральной полости (из личного архива авторов)

Figure 1. Right-sided pneumothorax due to respiratory syncytial viral bronchiolitis in a child (24 days of life) with improvement after pleural drainage (from the authors' personal archive)

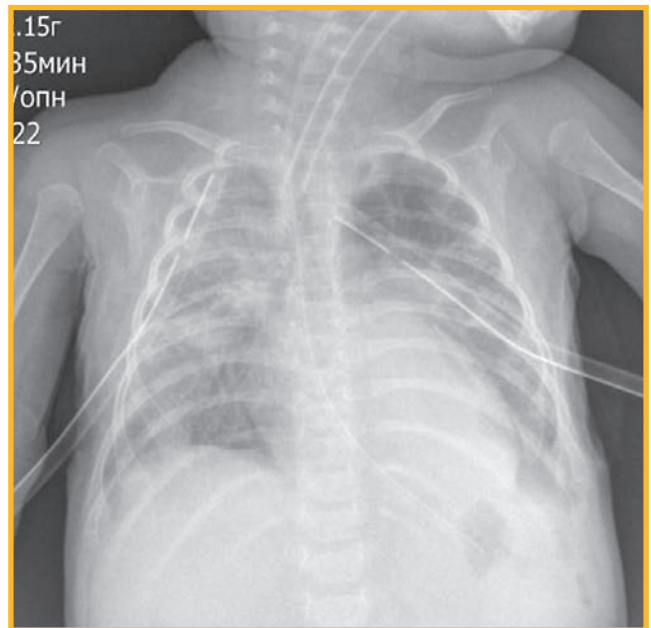
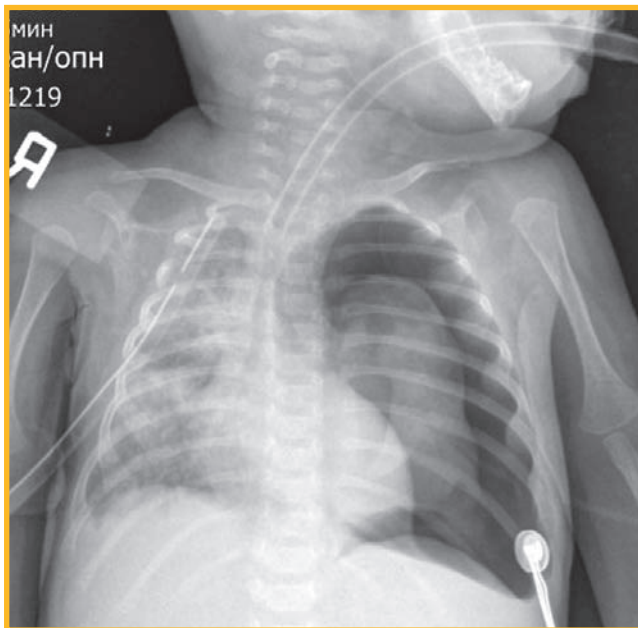


Рис. 2. Пневмоторакс слева на фоне бронхиолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка (56-е сутки жизни) с положительной динамикой на фоне дренирования плевральной полости (справа — на 1-м снимке; двухстороннего дренирования — на 2-м снимке) (из личного архива авторов)

Figure 2. Left-sided pneumothorax due to respiratory syncytial viral bronchiolitis in a child (56 days of life) with improvement due to pleural drainage (pneumothorax on the right in the 1st image bilateral drainage in the 2nd image) (from the authors' personal archive)

выяснить причину СП со стороны поражения, а также состояние контралатерального легкого (наличие или отсутствие инфильтрации, диссеминированного процесса, интерстициальных изменений, буллезных изменений, диффузной эмфиземы).

При подозрении на СП необходимо проведение рентгенографии ОГК. У нестабильных пациентов, при

нормальной рентгенографии, но сохранении подозрения на СП, возможно проведение ультразвукового исследования (УЗИ) плевральных полостей.

Также при нормальной рентгенографии ОГК, но сохранении подозрения на СП (особенно ограниченный или малого объема у стабильных пациентов) показано проведение КТ ОГК [16, 28, 37].

Таблица 3

Характеристика инструментальных методов исследования при пневмотораксе

Table 3

Characteristics of instrumental research methods for pneumothorax

Метод	Чувствительность	Специфичность	Преимущества	Ограничения
Рентгенография	Низкая ($\approx 30\text{--}50\%$) Особенно низкая – в положении лежа	Высокая (98–99,5 %)	Широкая доступность	Пропускает малые пневмотораксы
			Быстрая выполняемость	Меньшая информативность в положении лежа
			Низкая стоимость	
УЗИ	Средняя / высокая ($\approx 70\text{--}90\%$)	Очень высокая (98–100 %)	Без лучевой нагрузки	Зависит от опыта оператора
			Портативность	Ложноотрицательные результаты при эмфиземе
			Повторяемость Высокая чувствительность в реальном времени	Не всегда доступно в амбулаторной практике
КТ	Практически 100 % («золотой стандарт»)	Практически 100 %	Позволяет:	Высокая лучевая нагрузка
			• обнаружить минимальный пневмоторакс	Требуется транспортировка пациента
			• уточнить локализацию и объем • дифференцировать первичный и вторичный пневмоторакс	Высокая стоимость Малая пригодность для повторного наблюдения

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография.

Молекулярно-генетическая диагностика

При подозрении на наследственный характер заболевания (семейный анамнез, отсутствие хронического заболевания легких с доказанной этиологией, наличие блеб, булл, кист без других изменений): секвенирование экзона и генома.

Генетическое *FLCN*-тестирование рекомендовано в следующих случаях:

- семейный анамнез кист или булл или личный анамнез неапикальных кист / булл;
- изолированный семейный анамнез пневмоторакса;
- при отсутствии положительного семейного анамнеза и данных КТ преимущества *FLCN*-тестирования неясны, хотя у 10 % таких пациентов также будут выявлены патогенные герминальные варианты;
- если личный или семейный анамнез или физические данные вызывают подозрение на генетический синдром, рекомендуется направить пациента к врачу-генетику для более детального обследования и рассмотрения генетического тестирования на синдромы, связанные с пневмотораксом.

При подозрении на туберозный склероз (ТС) у детей (аутосомно-доминантное заболевание) и при наличии неврологических нарушений (эпилептические приступы, когнитивные нарушения), поражений кожи (светлые пятна, ангиофибромы), а также патологических изменений сердца, почек (ангиомиолипомы – доброкачественные опухоли, кисты), глаз, легких. Первые признаки могут появиться в младенчестве и чаще всего связаны с поражениями головного мозга (опухоли) и сердца (рабдомиомы – доброкачественные опухоли), которые обнаруживаются у новорожденных и могут уменьшаться с возрастом. Генетическая

диагностика ТС – поиск герминальных генетических вариантов в одном из двух генов – *TSC1* (кодирующий гамартин) или *TSC2* (кодирующий туберин).

При подозрении на синдром Марфана (аутосомно-доминантное заболевание, вызванное гетерозиготными мутациями в гене *FBN1*, кодирующем фибриллин-1) – при наличии таких характерных признаков, как высокий рост, худощавое телосложение, длинные конечности, арахнодактилия, деформация грудной клетки, сколиоз, вывих хрусталика и расширение / расслоение / аневризма / разрыв аорты, показано молекулярно-генетическое исследование гена *FBN1*.

При подозрении на синдром Элерса–Данло (аутосомно-доминантный тип, классический и рецессивный – другие, для пневмоторакса – сосудистый тип) при наличии гипермобильности суставов, образовании патологических рубцов и нарушении ранозаживляющей активности, ломкости сосудов, гиперрастяжимости кожи, широких пергаментных шрамов, разрывов сосудов, кровопотечков показано исследование гена *COL3A1*, реже – *COL1A1*.

При подозрении на синдром Лойса–Дитца (аутосомно-доминантный тип) при наличии сосудистых (артериальные аневризмы, расслоения и извилистость), скелетных (воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, слабость или контрактуры суставов, нестабильность шейного отдела позвоночника, сколиоз, арахнодактилия, косолапость), краниофациальных (раздвоение языка или волчья пасть, гипертелоризм, краниосиностоз), кожных (прозрачная кожа, дистрофические рубцы, легкое образование синяков) и маточных (разрыв во время беременности) дефектов рекомендуется ДНК-диагностика в генах *TGFBR2*, *TGFBR1*, *SMAD3*, *TGFB2* и *TGFB3* генах, реже *SMAD2*.

Дифференциальная диагностика пневмоторакса у детей включает в себя исключение других состояний со схожими симптомами [1, 17–19, 22, 38–48]:

- пневмония (вирусной или бактериальной этиологии);
- ателектаз;
- гидроторакс;
- гемоторакс;
- буллезная эмфизема;
- инфаркт миокарда;
- расслоения аорты у детей старшего возраста;
- плеврит;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- межреберная невралгия;
- диафрагмальная грыжа;
- перикардит;
- расслаивающая аневризма грудной аорты;
- гигантские кисты и буллы легких;
- гипоплазия легкого (синдром МакЛеода);
- лобарная эмфизема.

Диагноз уточняется с помощью клинического осмотра, рентгенографии, УЗИ и КТ ОГК, а также пульсоксиметрии и трансиллюминации (у новорожденных).

Лечение

Консервативное лечение

Наблюдение как метод выбора рекомендуется при малом ненапряженном ПСП, протекающим без дыхательной недостаточности.

При малом апикальном или отграниченном пневмотораксе риск плевральной пункции превышает ее лечебную ценность, поскольку воздух из плевральной полости резорбируется со скоростью около 1,25 % объема гемиторакса за 24 ч, а при ингаляции кислорода скорость резорбции воздуха из плевральной полости увеличивается в 4 раза [49–52]. При отсутствии эффекта используются хирургические методы лечения.

Обезболивание

При обезболивании [53–57] используются общие подходы:

- 1-я линия — парацетамол, ибупрофен;
- 2-я линия — кеторолак, цефексид.

Кислородотерапия

Эффективность кислородотерапии при ПСП была изучена в ретроспективном исследовании с участием детей и взрослых пациентов ($n = 175$). Пациенты получали либо комнатный воздух, либо кислородовоздушную смесь (скорость потока — 2–4 л / мин) через носовые канюли. У пациентов, получавших кислород, рентгенологическая скорость разрешения ПСП была в 2 раза выше, чем у тех, кто получал комнатный воздух (4,3 % в день vs 2,1 % в день) [58].

Хотя при введении кислорода может ускориться абсорбция воздуха из плевральной полости, остается

неопределенность относительно оптимальной доли вдыхаемого кислорода, особенно количества, которое ускоряет выздоровление без продления госпитализации.

Пункция плевральной полости

У пациентов, которым показано инвазивное вмешательство, применяются 2 основных метода удаления воздуха из плевральной полости:

- пункция;
- дренирование плевральной полости.

После пункции снижаются продолжительность госпитализации и частота нежелательных явлений [59–61].

По данным литературы, у детей, в отличие от взрослых, более предпочтительным методом считается аспирация воздуха посредством дренирования плевральной полости [62, 63]. Наиболее частыми вариантами доступа для плевральной пункции являются II межреберье по среднеключичной линии или III–IV межреберье по средней подмышечной линии; при этом выбор оптимальной точки пункции следует осуществлять после полипозиционного рентгенологического исследования или УЗИ, по данным которых уточняется наличие спаек и зон максимального скопления воздуха. Важно учитывать, что при отсутствии эффекта от первой пункции повторные попытки аспирации приводят к успеху не более чем в 1/3 случаев. При нерасправлении легкого после плевральной пункции рекомендуется выполнить дренирование плевральной полости.

Дренирование плевральной полости

Роль дренирования плевральной полости при ПСП у детей остается недостаточно определенной, требуется ее дальнейшее изучение. Дренирование применяется при продолжающейся утечке воздуха для содействия заживлению путем оппозиции висцеральной и париетальной плевры [64–67].

Дренирование плевральной полости показано при неэффективности плевральной пункции; также дренирование плевральной полости проводится при большом СП, рецидиве СП, у больных с дыхательной недостаточностью.

Дренаж следует устанавливать в точке, определенной по данным рентгенологического исследования. При отсутствии спаечного процесса дренирование выполняют в III–IV межреберье по средней подмышечной линии или во II межреберье по среднеключичной линии.

Наиболее распространенными методами дренирования плевральной полости при пневмотораксе являются стилетный и троакарный. Возможна также установка дренажа по проводнику (методика Сельдингера) или с использованием зажима. Процедура проводится в асептических условиях в перевязочной или операционной.

Дренаж вводят на глубину 2–3 см от последнего бокового отверстия (избыточная глубина препятствует

адекватной работе дренажа, а расположение отверстий в мягких тканях может спровоцировать тканевую эмфизему) с последующей надежной фиксацией кожными швами. Сразу после установки дренаж подключается к системе пассивной аспирации (дренирование по Бюлау), а затем, при необходимости, — к системе активной аспирации, до прекращения выделения воздуха.

Существует единое мнение о том, что консервативное наблюдение при ПСП является наиболее приемлемым для клинически стабильных пациентов с минимальными симптомами [21, 28, 34, 63, 68].

По данным нескольких исследований оспаривается необходимость немедленного вмешательства при ПСП, по результатам ретроспективных когортных исследований у взрослых пациентов продемонстрировано, что тактика наблюдения является безопасной и эффективной у лиц без высокого риска развития напряженного пневмоторакса [69, 70]. В 2020 г. *S.G.A. Brown et al.* опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования «за» и «против» дренирования плевральной полости при ПСП [52]. В проспективное исследование были включены клинически стабильные пациенты в возрасте 14–50 лет с умеренным или большим ПСП. При консервативном наблюдении продемонстрирована сопоставимая эффективность с дренированием плевральной полости в плане рентгенологического разрешения пневмоторакса в течение 8 нед., при этом у пациентов консервативной группы отмечены более короткий срок госпитализации, меньшая потребность в последующем хирургическом вмешательстве и снижение частоты нежелательных явлений. Частота рецидивов в течение 1 года также оказалась ниже в группе наблюдения. Предположительно, это связано с тем, что установка дренажа может замедлять заживление, оставляя дефект открытым вместо естественного постепенного расширения легочной ткани [71]. Следует учитывать возможные осложнения дренирования плевральной полости, включая дефекты установки и нефункционирующие дренажные трубки, при которых повышается риск рецидива пневмоторакса [69, 71–74].

Врач должен учитывать, что при ПСП у пациентов, у которых дренирование не проводилось, наблюдается отсроченное рентгенологическое разрешение. Например, односторонний пневмоторакс объемом 2 л (20 % гемиторакса) при скорости абсорбции 2 % от объема гемиторакса в сутки (40 мл) полностью рассосется примерно за 10 дней. Ключевыми критериями для выбора тактики наблюдения служат клиническая стабильность пациента и наличие рентгенологических признаков расширения пневмоторакса.

Несмотря на преимущества использования дренажных трубок меньшего диаметра, пациентам с ПСП продолжают устанавливать дренажи большого диаметра [75]. По данным исследований с участием взрослых и подростков показано, что использование плевральных дренажей малого диаметра (< 14 French) [18] связано со снижением болезненности, продолжительности пребывания в стационаре и числа осложнений

по сравнению с таковым при применении дренажей большого диаметра с эквивалентной способностью эвакуировать воздух из плевральной полости [61, 62, 76].

Хирургическое лечение

У пациентов с ПСП после физикального осмотра и полипозиционного рентгенологического исследования (оценка степени коллапса легкого, наличия спаек, жидкости, смещения средостения) показано выполнение плевральной пункции или дренирования плевральной полости [61, 63–65, 76–78].

При первом эпизоде пневмоторакса допустима консервативная тактика (пункция или дренирование плевральной полости) при условии клинической стабильности и отсутствия признаков напряженного пневмоторакса. В случае эффективности вмешательства целесообразно проведение КТ ОГК; при выявлении буллезной трансформации, эмфиземы или ИЗЛ рекомендуется плановое хирургическое лечение, тогда как при отсутствии структурных изменений паренхимы возможно ограничиться консервативным ведением с рекомендацией ограничения физической нагрузки и ежегодного КТ-контроля [61, 63–65, 76–78].

Сохранение утечки воздуха по дренажу > 72 ч и отсутствие расправления легкого расцениваются как показание к срочному оперативному вмешательству, учитывая нарастающую воспалительную реакцию плевры, утолщение листков и повышение кровоточивости, что усложняет технику операции. При рецидиве пневмоторакса операция рассматривается как метод выбора, предпочтительно предварительно выполнить дренирование, добиться полного расправления легкого, провести КТ и оценить выраженность эмфиземы, хронической обструктивной болезни легких, ИЗЛ и деструктивных изменений, после чего вмешательство можно выполнять в плановом порядке. Оптимальным доступом считается торакоскопический, открытая торакотомия показана при осложненном течении (продолжающееся массивное внутриплевральное кровотечение, фиксированный коллапс легкого) или невозможности односторонней вентилизации [79].

Торакоскопическая ревизия позволяет детально оценить состояние легочной паренхимы, выявить буллы, блебы, участки диффузной эмфиземы, а при необходимости выполнить прицельную биопсию для морфологической верификации диагноза. Степень эмфизематозных изменений целесообразно оценивать по классификации *R. Vanderschuren*, что помогает прогнозировать риск рецидива и обосновывать объем вмешательства, направленного на облитерацию плевральной полости [80].

Ключевым условием успешного вмешательства при продолжающемся сбросе воздуха является идентификация источника утечки [81]. Даже при торакотомии в 6–8 % случаев источник поступления воздуха не удается выявить, что чаще связано с микроперфорациями неразрывавшейся буллы, либо разрывом тонких плевральных спаек. Для поиска

утечки используется «водяная проба»: в плевральную полость вводится 250–300 мл стерильного раствора, поочередно погружаются подозрительные участки легкого, анестезиолог выполняет кратковременный вдох через мешок Амбу, после чего визуализируется цепочка пузырьков, исходящих из дефекта. После локализации дефекта его фиксируют атравматическим зажимом, убеждаются в прекращении поступления воздуха и переходят к ушиванию или резекции. Если источник утечки не выявлен, рекомендуется удалить все визуализируемые буллы / блебы и обязательно выполнить вмешательство, направленное на облитерацию плевральной полости (механический / химический плевродез или эндоскопическая париектальная плеврэктомия) [82].

Операцией выбора при СП является краевая или клиновидная резекция измененного участка легкого с использованием эндоскопических сшивающих аппаратов, обеспечивающих надежный герметичный механический шов. В отдельных случаях выполняются альтернативные вмешательства: электрокоагуляция блебов, вскрытие и ушивание булл, пликация булл без вскрытия или ограниченная анатомическая резекция [83].

При небольших блебах допустима электрокоагуляция с предварительной коагуляцией основания, при этом добиваются «приваривания» стенки блеба к подлежащей паренхиме в бесконтактном режиме. Лигирование блеба петлей считается менее надежным из-за риска соскальзывания при резекпансии легкого, предпочтение отдается ручному эндоскопическому шву с захватом участка паренхимы дистальнее основания блеба. При буллах показаны прошивание подлежащей паренхимы или атипичная резекция с использованием эндостеплера, электрокоагуляция булл не рекомендуется ввиду высокого риска персистирующей утечки. При множественных буллах или гигантских буллах, локализованных в пределах одной доли, выполняется атипичная резекция в пределах визуально неизменной ткани, чаще в формате краевой или клиновидной резекции [84].

Показания к эндоскопической лобэктомии при СП ограничены и, как правило, связаны с кистозной гипоплазией доли легкого; выполнение такого вмешательства оправдано только в специализированных центрах, при достаточном опыте торакоскопической хирургии.

При диффузной эмфиземе легких попытки локального ушивания разрывов, как правило, малоэффективны, поскольку каждый шов может становиться новым источником утечки. В подобных случаях рекомендуется использовать сшивающие аппараты с прокладками или накладывать швы через прокладочный материал (синтетические пластины, лоскуты плевры), а также укреплять линию шва биологическими клеями или пленками для аэрозаза [85]. При тяжелой диффузной эмфиземе, осложненной пневмотораксом, нередко требуется операция хирургического уменьшения объема легкого либо трансплантация, что возможно только в высокоспециализированных центрах при наличии мультидисциплинарной команды.

Особую сложность представляет пневмоторакс у кандидатов на трансплантацию легких: с одной стороны, пневмоторакс часто рецидивирует, с другой — выраженный спаечный процесс после радикального плевродеза затрудняет последующую трансплантацию. Рассматриваются варианты локального аэрозаза (например, оклеивание линии резекции синтетическими пленками) для контроля над утечкой воздуха при минимальном формировании плевральных сращений.

Согласно рекомендациям Британского общества торакальных хирургов и ряда исследований высокого уровня доказательности, сочетание резекции легкого с париектальной плеврэктомией обеспечивает минимальный (порядка 1 %) уровень рецидивов [29]. Торакоскопическая резекция с плеврэктомией сопоставима по частоте рецидивов с открытой торакотомией, но превосходит ее по выраженности болевого синдрома, длительности реабилитации и восстановлению функции внешнего дыхания [86].

Химический плевродез в детском возрасте не применяется. Механический плевродез обычно проводится абразией плевры (в т. ч. металлической губкой) до появления эффекта «красной росы», свидетельствующего о формировании оптимальной кровяной пленки для последующей адгезии между листками плевры [87]. Физические методы (электрокоагуляция через смоченный марлевый шарик, аргон-плазменная коагуляция, ультразвуковая деструкция) также демонстрируют хорошие результаты и могут использоваться как самостоятельно, так и в комбинации [88].

Радикальным методом считается эндоскопическая париектальная плеврэктомия с субплевральной гидропрепаровкой и циркулярным отсечением париектальной плевры от верхушки до диафрагмальных синусов с тщательным гемостазом и последующим расправлением легкого для формирования тонкого кровяного слоя между легким и грудной стенкой. При таком подходе обеспечивается выраженный и стойкий плевродез; рекомендуется как метод выбора у пациентов с высоким риском рецидива.

Динамическое наблюдение в стационаре

В рамках динамического наблюдения в стационаре проводятся следующие мероприятия [1, 17–19, 39–48, 61–63]:

- клинический мониторинг (частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2), артериального давления);
- лабораторный мониторинг (общий анализ крови, группа крови, Rh, биохимический анализ крови);
- рентгенологический мониторинг (прямая и боковая (со стороны СП) проекции);
- инструментальный мониторинг (электрокардиография, эхокардиография);
- купирование болевого синдрома (нестероидные противовоспалительные препараты — парацетамол, ибупрофен);

- антибактериальные препараты при наличии показаний для периоперационной профилактики. Профилактические курсы антибактериальной терапии не рекомендуются.
- кратность наблюдения — 1 раз в 3–6 мес. в зависимости от размера булл.

Рекомендации после выписки из стационара

При выписке из стационара даются следующие рекомендации [1, 17–19, 39–48, 61–63]:

После ПСП не показаны следующие виды спорта и физической активности:

- дайвинг;
- парашютный спорт;
- альпинизм.

Лечебно-охранительный режим после выписки из стационара:

- спирометрия противопоказана в течение 2–3 нед. после разрешения СП;
- авиаперелеты — в течение 1–2 мес.;
- подъем тяжестей — в течение 1–2 мес.;
- физические нагрузки противопоказаны в течение 4 нед.

Заключение

Проект клинических рекомендаций по СП в детском возрасте, подготовленный междисциплинарной командой экспертов, содержит обзор последних исследований по данной проблеме. В рамках проекта предлагаются унифицированная классификация, нацеленная на поиск причин заболевания, прежде всего генетических, а также корректная ориентировка врачей при выборе тактики терапии, дальнейшего динамического наблюдения и генетического консультирования. Авторы выражают надежду на продолжение обсуждения данного проекта после его публикации.

Литература

- Joseph L.J., Bromiker R., Toker O. et al. Unilateral lung intubation for pulmonary air leak syndrome in neonates: a case series and a review of the literature. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28 (2): 151–156. DOI: 10.1055/s-0030-1263298.
- Тюрин И.Е., Авдеев С.Н., Гаврилов П.В. и др. Словарь терминов в торакальной визуализации. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2023; 104 (5): 292–332. DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-5-292-332.
- Bankier A.A., MacMahon H., Colby T. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2024; 310 (2): e232558. DOI: 10.1148/radiol.232558.
- Филатова А.С., Гринберг Л.М. Эмфизема и воздушные кисты легких. *Пульмонология.* 2008; (5): 80–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-5-80-85.
- Kim Y.K., Kim H., Lee C.C. et al. New classification and clinical characteristics of reexpansion pulmonary edema after treatment of spontaneous pneumothorax. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27 (8): 961–967. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.036.
- Kira S. Reexpansion pulmonary edema: review of pediatric cases. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (3): 249–256. DOI: 10.1111/pan.12283.
- Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
- Михайлова А.С., Белевский А.С. Полости, кисты или буллы легких и их значение для врача и пациента (клинический пример). *Практическая пульмонология.* 2023; (2): 20–24. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12874.
- Bozorgmehr R., Esmaili Tarki F., Yazdi E., Shahrokhi Nejad S. COVID-19 associated lung cavitory lesions: a case series. *Caspian J. Intern. Med.* 2024; 15 (4): 713–728. DOI: 10.22088/cjim.15.4.713.
- Берикханов З.Г., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. и др. Полостные образования легких при COVID-19-ассоциированной пневмонии. *Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова.* 2024; (6): 28–35. DOI: 10.17116/hirurgia202406128.
- Rai D.K., Priyadarshi R.K., Karmaker S. Study to assess aetiology, clinical and imaging characteristics of post COVID-19 pulmonary cavitation. *J. Family Med. Prim. Care.* 2022; 11 (2): 739–743. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1425_21.
- Afrazi A., Garcia-Rodriguez S., Maloney J.D., Morgan C.T. Cavitary lung lesions and pneumothorax in a healthy patient with active coronavirus-19 (COVID-19) viral pneumonia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021; 32 (1): 150–152. DOI: 10.1093/icvts/ivaa238.
- Song Y., Jin J., Wang X. et al. Recurrent spontaneous pneumothorax secondary to lung cystic lesions in a case of convalescent COVID-19: a case report and literature review. *BMC Pulm. Med.* 2024; 24 (1): 351. DOI: 10.1186/s12890-024-03169-5.
- Wang X.H., Duan J., Han X. et al. High incidence and mortality of pneumothorax in critically ill patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021; 50 (1): 37–43. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.10.002.
- Baldemir R., Ülger G. A holistic investigation of the global outcomes of spontaneous pneumothorax during 1980 – 2021, including the COVID-19 pandemic: a bibliometric approach. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (11): e29113. DOI: 10.1097/MD.00000000000029113.
- Kelly A.M., Loy J., Tsang A.Y., Graham C.A. Estimating the rate of re-expansion of spontaneous pneumothorax by a formula derived from computed tomography volumetry studies. *Emerg. Med. J.* 2006; 23 (10): 780–782. DOI: 10.1136/emj.2006.037143.
- Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015. Доступно на: <https://www.books-up.ru/en/book/orfannyye-zabolevaniya-legkih-u-detej-2715838/> [Дата обращения: 15.03.26].
- Goldman R.D. Spontaneous pneumothorax in children. *Can. Fam. Physician.* 2020; 66 (10): 737–738. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7571650/> [Accessed: March 15, 2026].
- Степанова Н.М., Стальмахович В.Н., Ли И.Б. и др. Спонтанный пневмоторакс у детей: стратегия хирургического лечения: учебное пособие. Иркутск: РИО ИГМАПО; 2021. Доступно на: [https://irkgm.ru/src/downloads/04c04a8b_posobie_pnevmostoraks_u_detej_2021_\(1\).pdf](https://irkgm.ru/src/downloads/04c04a8b_posobie_pnevmostoraks_u_detej_2021_(1).pdf) [Дата обращения: 12.01.26].
- Mills M., Baisch B.F. Spontaneous pneumothorax: a series of 400 cases. *Ann. Thorac Surg.* 1965; 1: 286–297. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)66756-2.
- Румянцева Г.Н., Буровникова А.А. Спонтанный пневмоторакс: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2020; 19 (2): 49–54. Доступно на: <https://vmj.ivgmu.ru/upload/iblock/fdc/xqofu8xstd53jpxcl201svw3y-3peu77.pdf> [Дата обращения: 12.01.26].
- Dotson K., Timm N., Gittelman M. Is spontaneous pneumothorax really a pediatric problem? A national perspective. *Pediatr. Emerg. Care.* 2012; 28 (4): 340–344. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31824d9a65.
- Cooley J., Lee Y.C.G., Gupta N. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (4): 323–333. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000391.
- Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
- Sousa I., Abrantes P., Francisco V. et al. Multicentric genome-wide association study for primary spontaneous pneumothorax. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0156103. DOI: 10.1371/journal.pone.0156103.
- Karpman C., Aughenbaugh G.L., Ryu J.H. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration.* 2011; 82 (3): 219–224. DOI: 10.1159/000322958.
- Lee L.P., Lai M.H., Chiu W.K. et al. Management of primary spontaneous pneumothorax in Chinese children. *Hong Kong Med. J.* 2010; 16 (2): 94–100. Available at: <https://www.hkmgj.org/abstracts/v16n2/94.htm> [Accessed: March 15, 2026].

28. Tătaranu E., Galos F., Anchidin-Norocel L. et al. Life-threatening conditions in children with Bocavirus infection-case series and mini review of the literature. *Viruses*. 2024; 16 (9): 1347. DOI: 10.3390/v16091347.
29. MacDuff A., Arnold A., Harvey J.; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl. 2): ii18–31. DOI: 10.1136/thx.2010.136986.
30. Huseynov M., Hakalmaz A.E. Neonatal pneumothorax from the perspective of a pediatric surgeon: classification and management protocol: a preliminary algorithm. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51 (3): 1201–1210. DOI: 10.3906/sag-2010-286.
31. Gurung I., Ghassemzadeh S. Spontaneous pneumothorax. Updated 2025. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459302/>
32. Ghisalbetti M., Guerrera F., De Vico A. et al. Age and clinical presentation for primary spontaneous pneumothorax. *Heart Lung Circ.* 2020; 29 (11): 1648–1655. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.05.107.
33. Soccorso G., Anbarasan R., Singh M. et al. Management of large primary spontaneous pneumothorax in children: radiological guidance, surgical intervention and proposed guideline. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31 (12): 1139–1144. DOI: 10.1007/s00383-015-3787-8.
34. Shih C.H., Yu H.W., Tseng Y.C. et al. Clinical manifestations of primary spontaneous pneumothorax in pediatric patients: an analysis of 78 patients. *Pediatr. Neonatol.* 2011; 52 (3): 150–154. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.03.006.
35. Segulier-Lipszyc E., Elizur A., Klin B. et al. Management of primary spontaneous pneumothorax in children. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2011; 50 (9): 797–802. DOI: 10.1177/0009922811404699.
36. Robinson P.D., Blackburn C., Babi F.E. et al. Management of paediatric spontaneous pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 918–923. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306696.
37. Zarfati A., Pardi V., Frediani S. et al. Conservative and operative management of spontaneous pneumothorax in children and adolescents: Are we abusing of CT? *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (1): 41–47. DOI: 10.1002/ppul.26703.
38. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. М.: Педиатр; 2012. Доступно на: https://www.orgma.ru/sveden/education/Meiod_Pediatric_Mediko_profilakticheskoe_delo-015.pdf [Дата обращения: 15.03.26].
39. Ассоциация торакальных хирургов России. Национальные клинические рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса. М.; 2010. Доступно на: <https://clck.ru/3SYLM8> [Дата обращения: 15.03.26].
40. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Синдром Элерса–Данло у детей. М., 2016. Доступно на: <https://nikid.ru/wp-content/uploads/klinicheskie-rekomendacii-sindrom-ehlersa-danlo-u-detey.pdf> [Дата обращения: 15.03.26].
41. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семьякина А.Н. Моногенные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса–Данло) и бронхолегочная патология. *Земский врач*. 2010; (3): 17–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/monogennye-bolezni-soedinitelnoy-tkani-sindromy-marfana-i-elersa-danlo-i-bronholegochnaya-patologiya> [Дата обращения: 15.03.26].
42. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Цыпленкова С.Э. и др. Спонтанный пневмоторакс у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; (3): 45–48. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/spontannyy-pnevotoraks-u-detey> [Дата обращения: 15.03.26].
43. Шевченко Ю.Л., Мальцев А.А. Тактика хирургического лечения и профилактики рецидива спонтанного пневмоторакса. *Вестник национального медико-хирургического Центра имени Н.И.Пирогова*. 2013; 8 (1): 116–119. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-hirurgicheskogo-lecheniya-i-profilaktiki-retsidiva-spontannogo-pnevotoraksa> [Дата обращения: 15.03.26].
44. Блохин М.Б. Спонтанный пневмоторакс у детей. В кн.: Блохин Б.М., ред. Неотложная педиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 519–520. DOI: 10.33029/9704-8478-4-EPС-2025-1-736.
45. Елин Л.М., Наливкин А.Е., Пыхтеев Д.А. и др. Хирургическая тактика лечения детей со спонтанным пневмотораксом. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 11 (3S): 47. DOI: 10.17816/psaic1091.
46. Ли И.Б., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Козлов Ю.А. Хирургическое лечение спонтанного пневмоторакса у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 12 (S): 95. Доступно на: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/1399/1283> [Дата обращения: 15.03.26].
47. Перепелкин А.И., Май К.С., Федченков И.В. Клинико-диагностические особенности спонтанного пневмоторакса у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27 (3S): 57. DOI: 10.46563/1560-9561-2024-27-S3.
48. Кузьмичев А.С., Щепичев Е.В., Акинчев А.Л., Зайцева И.В. Хирургическое лечение спонтанного пневмоторакса, вызванного реберным экзостозом. *Медицина: теория и практика*. 2025; 10 (2): 76–82. DOI: 10.56871/MTP.2025.99.19.008.
49. Adekoya A.O., Adekoya A.O., Amosu L.O. et al. Primary spontaneous pneumothorax in a term neonate. *Afr. Health Sci.* 2022; 22 (4): 178–181. DOI: 10.4314/ahs.v22i4.21.
50. Neptune E.R., Dietz H. Treatment for pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1766. DOI: 10.1056/NEJMc2003612.
51. Aker C., Selin Onay M., Cansever L. Pneumothorax and pneumomediastinum in children. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2024; 32 (Suppl. 1): S37–42. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25755.
52. Brown S.G.A., Ball E.L., Perrin K. et al. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (5): 405–415. DOI: 10.1056/NEJMoa1910775.
53. Ebrahimi A., Yousefifard M., Mohammad Kazemi H. et al. Diagnostic accuracy of chest ultrasonography versus chest radiography for identification of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Tanaffos*. 2014; 13 (4): 29–40. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4386013/> [Accessed: March15, 2026].
54. Kircher L.T. Jr, Swartzel R.L. Spontaneous pneumothorax and its treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 1954; 155 (1): 24–29. DOI: 10.1001/jama.1954.03690190026006.
55. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. М.: Практическая медицина, 2014. Доступно на: <https://fnkc.ru/ppp/rec-voz.pdf?ysclid=mkc8bsi0no755255542> [Дата обращения: 12.01.26].
56. Савва Н.Н. Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. Изд. 2-е, доп. и пер. М.: Проспект; 2020. Доступно на: https://rscpf.ru/wp-content/uploads/2020/03/Algoritmy-otsenki-i-lecheniya-boli_2020.pdf [Дата обращения: 12.01.26].
57. Обезболивающая «лестница» у детей (ВОЗ, 2012 г.), адаптированная к условиям РФ. В кн.: Савва Н.Н. Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. М., 2015: 11. Доступно на: https://med-reb-tsodr-r71.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/algoritmy-otsenki-i-lecheniya-boli_u_detey.pdf [Дата обращения: 12.01.26].
58. Hill R.C., DeCarlo D.P. Jr, Hill J.F. et al. Resolution of experimental pneumothorax in rabbits by oxygen therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (4): 825–827. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00007-8.
59. England G.J., Hill R.C., Timberlake G.A. et al. Resolution of experimental pneumothorax in rabbits by graded oxygen therapy. *J. Trauma*. 1998; 45 (2): 333–334. DOI: 10.1097/00005373-199808000-00020.
60. Northfield T.C. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. *Br. Med. J.* 1971; 4 (5779): 86–88. DOI: 10.1136/bmj.4.5779.86.
61. Carson-Chahhoud K.V., Wakai A., van Agteren J.E. et al. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 9 (9): CD004479. DOI: 10.1002/14651858.CD004479.pub3.
62. Kim I.H., Kang D.K., Min H.K., Hwang Y.H. A prospective randomized trial comparing manual needle aspiration to closed thoracostomy as an initial treatment for the first episode of primary spontaneous pneumothorax. *Korean J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2019; 52 (2): 85–90. DOI: 10.5090/kjtc.2019.52.2.85.
63. Ramouz A., Lashkari M.H., Fakour S., Rasishashemi S.Z. Randomized controlled trial on the comparison of chest tube drainage and needle aspiration in the treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34 (6): 1369–1374. DOI: 10.12669/pjms.346.16126.
64. Tan J., Chen H., He J., Zhao L. Needle aspiration versus closed thoracostomy in the treatment of spontaneous pneumothorax: a meta-analysis. *Lung*. 2020; 198 (2): 333–344. DOI: 10.1007/s00408-020-00322-9.

65. Ng C., Tsung J.W. Point-of-care ultrasound for assisting in needle aspiration of spontaneous pneumothorax in the pediatric ED: a case series. *Am. J. Emerg. Med.* 2014; 32 (5): 488.e483–8. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.11.011.
66. Lichtenstein D., Mezière G., Biderman P., Gepner A. The “lung point”: an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (10): 1434–1440. DOI: 10.1007/s001340000627.
67. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (12): 868–874. DOI: 10.1056/NEJM200003233421207.
68. Fang M., Liu G., Luo G., Wu T. Does pigtail catheters relieve pneumothorax? A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (47): e13255. DOI: 10.1097/MD.00000000000015270.
69. Broadbuss V.C. Clearing the air — a conservative option for spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (5): 469–470. DOI: 10.1056/NEJMe1916844.
70. Lawrence A.E., Huntington J.T., Savoie K. et al. Improving care through standardized treatment of spontaneous pneumothorax. *J. Pediatr. Surg.* 2021; 56 (1): 55–60. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.048.
71. Chiu C.Y., Chen T.P., Wang C.J. et al. Factors associated with proceeding to surgical intervention and recurrence of primary spontaneous pneumothorax in adolescent patients. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173 (11): 1483–1490. DOI: 10.1007/s00431-014-2352-0.
72. Wilson P.M., Rymeski B., Xu X., Hardie W. An evidence-based review of primary spontaneous pneumothorax in the adolescent population. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians Open.* 2021; 2 (3): e12449. DOI: 10.1002/emp2.12449.
73. Huang Y.H., Chang P.Y., Wong K.S. et al. An age-stratified longitudinal study of primary spontaneous pneumothorax. *J. Adolesc. Health.* 2017; 61 (4): 527–532. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.05.003.
74. Basnet P., Gautam A., Subedi Khatri J. et al. Recurrent pneumothorax: a chest tube complication. *Cureus.* 2025; 17 (2): e79236. DOI: 10.7759/cureus.79236.
75. Chew R., Gerhardt B., Simpson G. Conservative versus invasive treatment of primary spontaneous pneumothorax: a retrospective cohort study. *Acute Med. Surg.* 2014; 1 (4): 195–199. DOI: 10.1002/ams2.33.
76. Park C.B., Moon M.H., Jeon H.W. et al. Does oxygen therapy increase the resolution rate of primary spontaneous pneumothorax? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5239–5243. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.149.
77. Zehtabchi S., Rios C.L. Management of emergency department patients with primary spontaneous pneumothorax: needle aspiration or tube thoracostomy? *Ann. Emerg. Med.* 2008; 51 (1): 91–100. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.009.
78. Leys C.M., Hirschl R.B., Kohler J.E. et al. Changing the paradigm for management of pediatric primary spontaneous pneumothorax: a simple aspiration test predicts need for operation. *J. Pediatr. Surg.* 2020; 55 (1): 169–175. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.09.043.
79. Goto T. Is surgery the choice for treatment for first presentation of pneumothorax? *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (Suppl. 9): S1398–1401. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.16.
80. Dželilji A., Karuš K., Kierach A. et al. Efficacy and safety of pleurectomy and wedge resection versus simple pleurectomy in patients with primary spontaneous pneumothorax. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (12): 5502–5508. DOI: 10.21037/jtd.2019.11.28.
81. Ruenwilai P. Bronchoscopic management in persistent air leak: a narrative review. *J. Thorac. Dis.* 2024; 16 (6): 4030–4042. DOI: 10.21037/jtd-24-46.
82. Ma S., Li F., Li J. et al. Risk factor analysis and nomogram prediction model construction of postoperative complications of thoracoscopic non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2024; 16 (6): 3655–3667. DOI: 10.21037/jtd-24-113.
83. Körner H., Andersen K.S., Stangeland L. et al. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax by wedge resection without pleurodesis or pleurectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10 (8): 656–659. DOI: 10.1016/s1010-7940(96)80381-2.
84. Ambrogi M.C., Melfi F., Duranti L., Mussi A. Cold coagulation of blebs and bullae in the spontaneous pneumothorax: a new procedure alternative to endostapler resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (4): 911–913. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.06.046.
85. Casadio C., Rena O., Giobbe R., Maggi G. Primary spontaneous pneumothorax. Is video-assisted thoracoscopy stapler resection with pleural abrasion the gold-standard? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (4): 897–898. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)00892-2.
86. Baumann M.H. Treatment of spontaneous pneumothorax. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (4): 275–280. DOI: 10.1097/00063198-200007000-00004.
87. Ocakcioglu I., Kupeli M. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax: pleural abrasion or pleurectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29 (1): 58–63. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000595.
88. Orki A., Demirhan R., Ciftci H. et al. Videothoracoscopic approach to recurrence primary spontaneous pneumothorax: using of electrocoagulation in small bulla/blebs. *Indian J. Surg.* 2009; 71 (1): 19–22. DOI: 10.1007/s12262-009-0005-8.

Поступила: 18.01.26
Принята к печати: 29.03.26

References

1. Joseph L.J., Bromiker R., Toker O. et al. Unilateral lung intubation for pulmonary air leak syndrome in neonates: a case series and a review of the literature. *Am. J. Perinatol.* 2011; 28 (2): 151–156. DOI: 10.1055/s-0030-1263298.
2. Tyurin I.E., Avdeev S.N., Gavrilo P.V. et al. [Glossary of terms in thoracic imaging]. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2023; 104 (5): 292–332. DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-5-292-332 (in Russian).
3. Bankier A.A., MacMahon H., Colby T. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2024; 310 (2): e232558. DOI: 10.1148/radiol.232558.
4. Filatova A.S., Grinberg L.M. [Emphysema and air cysts of the lungs]. *Pul'monologiya.* 2008; (5): 80–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-5-80-85 (in Russian).
5. Kim Y.K., Kim H., Lee C.C. et al. New classification and clinical characteristics of reexpansion pulmonary edema after treatment of spontaneous pneumothorax. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27 (8): 961–967. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.036.
6. Kira S. Reexpansion pulmonary edema: review of pediatric cases. *Paediatr. Anaesth.* 2014; 24 (3): 249–256. DOI: 10.1111/pan.12283.
7. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
8. Mikhailova A.S., Belevsky A.S. [Cavities, cysts, or bullae of the lungs and their significance for the physician and patient (a clinical example)]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2023; (2): 20–24. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12874 (in Russian).
9. Bozorgmehr R., Esmaili Tarki F., Yazdi E., Shahrokhi Nejad S. COVID-19 associated lung cavity lesions: a case series. *Caspian J. Intern. Med.* 2024; 15 (4): 713–728. DOI: 10.22088/cjim.15.4.713.
10. Berikhanov Z.G., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. et al. [Cavitary lung lesions in COVID-19 associated pneumonia: a single-center study of 40 cases]. *Khirurgiya. Zhurnal imeny N.I. Pirogova.* 2024; (6): 28–35. DOI: 10.17116/hirurgia202406128 (in Russian).
11. Rai D.K., Priyadarshi R.K., Karmaker S. Study to assess aetiology, clinical and imaging characteristics of post COVID-19 pulmonary cavitation. *J. Family Med. Prim. Care.* 2022; 11 (2): 739–743. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1425_21.
12. Afrazi A., Garcia-Rodriguez S., Maloney J.D., Morgan C.T. Cavitary lung lesions and pneumothorax in a healthy patient with active coronavirus-19 (COVID-19) viral pneumonia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2021; 32 (1): 150–152. DOI: 10.1093/icvts/ivaa238.
13. Song Y., Jin J., Wang X. et al. Recurrent spontaneous pneumothorax secondary to lung cystic lesions in a case of convalescent COVID-19: a case report and literature review. *BMC Pulm. Med.* 2024; 24 (1): 351. DOI: 10.1186/s12890-024-03169-5.
14. Wang X.H., Duan J., Han X. et al. High incidence and mortality of pneumothorax in critically ill patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021; 50 (1): 37–43. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2020.10.002.
15. Baldemir R., Ülger G. A holistic investigation of the global outcomes of spontaneous pneumothorax during 1980 – 2021, including the COVID-19 pandemic: a bibliometric approach. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (11): e29113. DOI: 10.1097/MD.00000000000029113.
16. Kelly A.M., Loy J., Tsang A.Y., Graham C.A. Estimating the rate of re-expansion of spontaneous pneumothorax by a formula derived from computed tomography volumetry studies. *Emerg. Med. J.* 2006; 23 (10): 780–782. DOI: 10.1136/emj.2006.037143.

17. Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpractika-M; 2015. Available at: <https://www.books-up.ru/en/book/orfannye-zabolevaniya-legkih-u-detej-2715838/> [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
18. Goldman R.D. Spontaneous pneumothorax in children. *Can. Fam. Physician.* 2020; 66 (10): 737–738. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7571650/> [Accessed: March 15, 2026].
19. Stepanova N.M., Stalmakhovich V.N., Li I.B. et al. [Spontaneous pneumothorax in children: surgical treatment strategy: a tutorial]. Irkutsk: RIO IGMAPO; 2021. Available at: [https://irkgmu.ru/src/downloads/04c04a8b_posobie_pnevmostoraks_u_detej_2021_\(1\).pdf](https://irkgmu.ru/src/downloads/04c04a8b_posobie_pnevmostoraks_u_detej_2021_(1).pdf) [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
20. Mills M., Baisch B.F. Spontaneous pneumothorax: a series of 400 cases. *Ann. Thorac Surg.* 1965; 1: 286–297. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)66756-2.
21. Rummyantseva G.N., Burovnikova A.A. [Spontaneous pneumothorax: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 19 (2): 49–54. Available at: <https://vmj.ivgmu.ru/upload/iblock/fdc/xqofu8xstd533jxxl201svw3y3peu77.pdf> [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
22. Dotson K., Timm N., Gittelman M. Is spontaneous pneumothorax really a pediatric problem? A national perspective. *Pediatr. Emerg. Care.* 2012; 28 (4): 340–344. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31824d9a65.
23. Cooley J., Lee Y.C.G., Gupta N. Spontaneous pneumothorax in diffuse cystic lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (4): 323–333. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000391.
24. Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
25. Sousa I., Abrantes P., Francisco V. et al. Multicentric genome-wide association study for primary spontaneous pneumothorax. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0156103. DOI: 10.1371/journal.pone.0156103.
26. Karpman C., Aughenbaugh G.L., Ryu J.H. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration.* 2011; 82 (3): 219–224. DOI: 10.1159/000322958.
27. Lee L.P., Lai M.H., Chiu W.K. et al. Management of primary spontaneous pneumothorax in Chinese children. *Hong Kong Med. J.* 2010; 16 (2): 94–100. Available at: <https://www.hkmmj.org/abstracts/v16n2/94.htm> [Accessed: March 15, 2026].
28. Tătaranu E., Galos F., Anchidin-Norocel L. et al. Life-threatening conditions in children with Bocavirus infection-case series and mini review of the literature. *Viruses.* 2024; 16 (9): 1347. DOI: 10.3390/v16091347.
29. MacDuff A., Arnold A., Harvey J.; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 2): ii18–31. DOI: 10.1136/thx.2010.136986.
30. Huseynov M., Hakalmaz A.E. Neonatal pneumothorax from the perspective of a pediatric surgeon: classification and management protocol: a preliminary algorithm. *Turk. J. Med. Sci.* 2021; 51 (3): 1201–1210. DOI: 10.3906/sag-2010-286.
31. Gurung I., Ghassemzadeh S. Spontaneous pneumothorax. Updated 2025. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459302/>
32. Ghisalberti M., Guerrero F., De Vico A. et al. Age and clinical presentation for primary spontaneous pneumothorax. *Heart Lung Circ.* 2020; 29 (11): 1648–1655. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.05.107.
33. Soccorso G., Anbarasan R., Singh M. et al. Management of large primary spontaneous pneumothorax in children: radiological guidance, surgical intervention and proposed guideline. *Pediatr. Surg. Int.* 2015; 31 (12): 1139–1144. DOI: 10.1007/s00383-015-3787-8.
34. Shih C.H., Yu H.W., Tseng Y.C. et al. Clinical manifestations of primary spontaneous pneumothorax in pediatric patients: an analysis of 78 patients. *Pediatr. Neonatol.* 2011; 52 (3): 150–154. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.03.006.
35. Seguiier-Lipszyc E., Elizur A., Klin B. et al. Management of primary spontaneous pneumothorax in children. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2011; 50 (9): 797–802. DOI: 10.1177/0009922811404699.
36. Robinson P.D., Blackburn C., Babl F.E. et al. Management of paediatric spontaneous pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (10): 918–923. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306696.
37. Zarfati A., Pardi V., Frediani S. et al. Conservative and operative management of spontaneous pneumothorax in children and adolescents: Are we abusing of CT? *Pediatr. Pulmonol.* 2024; 59 (1): 41–47. DOI: 10.1002/ppul.26703.
38. Tatochenko V.K. [Respiratory diseases in children, practical guide]. Moscow: Pediatr; 2012. Available at: https://www.orgma.ru/sveden/education/Metod_Pediatric_Mediko_profilakticheskoe_delo-015.pdf [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
39. Association of Thoracic Surgeons of Russia. [National clinical guidelines for the treatment of spontaneous pneumothorax]. Moscow; 2010. Available at: <https://clck.ru/3SYLM8> [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
40. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Ehlers – Danlos syndrome in children]. Moscow; 2016. Available at: https://nikid.ru/wp-content/uploads/klinicheskie_rekomendacii_sindrom_ehlersa-danlo_u_detej.pdf [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
41. Shakhnazarova M.D., Rozinova N.N., Semyachkina A.N. [Monogenic connective tissue diseases (Marfan and Ehlers–Danlos syndromes) and bronchopulmonary pathology]. *Zemskiy vrach.* 2010; (3): 17–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/monogennyye-bolezni-soedinitelnoy-tkani-sindromy-marfana-i-ehlersa-danlo-i-bronholegochnaya-patologiya> [Accessed: 15 March, 2026] (in Russian).
42. Mizernitskiy Yu.L., Rozinova N.N., Tsyplenkova S.E. et al. [Spontaneous pneumothorax in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012; (3): 45–48. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spontanny-pnevmostoraks-u-detej> [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
43. Shevchenko Y.L., Malcev A.A. [Surgical treatment and prevention of recurrent spontaneous pneumothorax]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra imeny N.I. Pirogova.* 2013; 8 (1): 116–119. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-hirurgicheskogo-lecheniya-i-profilaktiki-retsdiva-spontannogo-pnevmostoraksa> [Accessed: March 15, 2026] (in Russian).
44. Blokhin M.B. [Spontaneous pneumothorax in children]. In: Blokhin B.M., ed. Emergency pediatrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2021: 519–520. DOI: 10.33029/9704-8478-4-EPC-2025-1-736 (in Russian).
45. Elin L.M., Nalivkin A.E., Pykhteev D.A. et al. [Surgical treatment of children with spontaneous pneumothorax]. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2021; 11 (3S): 47. DOI: 10.17816/psaic1091 (in Russian).
46. Ли И.Б., Стальмахович В.Н., Кайгородова И.Н., Козлов Ю.А. Хирургическое лечение спонтанного пневмоторакса у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 12 (S): 95. Доступно на: <https://rps-journal.ru/jour/article/view/1399/1283> [Дата обращения: 15.03.26].
47. Perepelkin A.I., May K.S., Fedchenkov I.V. [Clinical and diagnostic features of spontaneous pneumothorax in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2024; 27 (3S): 57. DOI: 10.46563/1560-9561-2024-27-S3 (in Russian).
48. Kuzmichev A.S., Shchepichev E.V., Akinchev A.L., Zaytseva I.V. [Surgical treatment of spontaneous pneumothorax caused by costal exostosis]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2025; 10 (2): 76–82. DOI: 10.56871/MTP.2025.99.19.008 (in Russian).
49. Adekoya A.O., Adekoya A.O., Amosu L.O. et al. Primary spontaneous pneumothorax in a term neonate. *Afr. Health Sci.* 2022; 22 (4): 178–181. DOI: 10.4314/ahs.v22i4.21.
50. Neptune E.R., Dietz H. Treatment for pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1766. DOI: 10.1056/NEJMc2003612.
51. Aker C., Selin Onay M., Cansever L. Pneumothorax and pneumomediastinum in children. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2024; 32 (Suppl. 1): S37–42. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25755.
52. Brown S.G.A., Ball E.L., Perrin K. et al. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (5): 405–415. DOI: 10.1056/NEJMoa1910775.
53. Ebrahimi A., Youseffard M., Mohammad Kazemi H. et al. Diagnostic accuracy of chest ultrasonography versus chest radiography for identification of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Tanaffos.* 2014; 13 (4): 29–40. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4386013/> [Accessed: March 15, 2026].
54. Kircher L.T. Jr, Swartzel R.L. Spontaneous pneumothorax and its treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 1954; 155 (1): 24–29. DOI: 10.1001/jama.1954.03690190026006.

55. [WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. Available at: <https://fnkc.ru/ppp/rec-voz.pdf?ysclid=mkc8b-si0no755255542> [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
56. Savva N.N. [Algorithms for assessing and treating pain in children]. 2nd Edn. Moscow: Prospekt; 2020. Available at: https://rcpcf.ru/wp-content/uploads/2020/03/Algoritmy-otsenki-i-lecheniya-boli_2020.pdf [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
57. [Pain-relieving “ladder” in children (WHO, 2012), adapted to the conditions of the Russian Federation]. In: Savva N.N. [Algorithms for pain assessment and treatment in children]. Moscow; 2015: 11. Available at: https://med-reb-tsodr-r71.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/algoritm_otsenki_i_lecheniya_boli_u_detey.pdf [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
58. Hill R.C., DeCarlo D.P. Jr, Hill J.F. et al. Resolution of experimental pneumothorax in rabbits by oxygen therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (4): 825–827. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00007-8.
59. England G.J., Hill R.C., Timberlake G.A. et al. Resolution of experimental pneumothorax in rabbits by graded oxygen therapy. *J. Trauma.* 1998; 45 (2): 333–334. DOI: 10.1097/00005373-199808000-00020.
60. Northfield T.C. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. *Br. Med. J.* 1971; 4 (5779): 86–88. DOI: 10.1136/bmj.4.5779.86.
61. Carson-Chahhoud K.V., Wakai A., van Agteren J.E. et al. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 9 (9): CD004479. DOI: 10.1002/14651858.CD004479.pub3.
62. Kim I.H., Kang D.K., Min H.K., Hwang Y.H. A prospective randomized trial comparing manual needle aspiration to closed thoracostomy as an initial treatment for the first episode of primary spontaneous pneumothorax. *Korean J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2019; 52 (2): 85–90. DOI: 10.5090/kjctcs.2019.52.2.85.
63. Ramouz A., Lashkari M.H., Fakour S., Rasihassemi S.Z. Randomized controlled trial on the comparison of chest tube drainage and needle aspiration in the treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Pak. J. Med. Sci.* 2018; 34 (6): 1369–1374. DOI: 10.12669/pjms.346.16126.
64. Tan J., Chen H., He J., Zhao L. Needle aspiration versus closed thoracostomy in the treatment of spontaneous pneumothorax: a meta-analysis. *Lung.* 2020; 198 (2): 333–344. DOI: 10.1007/s00408-020-00322-9.
65. Ng C., Tsung J.W. Point-of-care ultrasound for assisting in needle aspiration of spontaneous pneumothorax in the pediatric ED: a case series. *Am. J. Emerg. Med.* 2014; 32 (5): 488.e483–8. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.11.011.
66. Lichtenstein D., Mezière G., Biderman P., Gepner A. The “lung point”: an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (10): 1434–1440. DOI: 10.1007/s001340000627.
67. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (12): 868–874. DOI: 10.1056/NEJM200003233421207.
68. Fang M., Liu G., Luo G., Wu T. Does pigtail catheters relieve pneumothorax? A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (47): e13255. DOI: 10.1097/MD.00000000000015270.
69. Broadus V.C. Clearing the air – a conservative option for spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (5): 469–470. DOI: 10.1056/NEJMe1916844.
70. Lawrence A.E., Huntington J.T., Savoie K. et al. Improving care through standardized treatment of spontaneous pneumothorax. *J. Pediatr. Surg.* 2021; 56 (1): 55–60. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.09.048.
71. Chiu C.Y., Chen T.P., Wang C.J. et al. Factors associated with proceeding to surgical intervention and recurrence of primary spontaneous pneumothorax in adolescent patients. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173 (11): 1483–1490. DOI: 10.1007/s00431-014-2352-0.
72. Wilson P.M., Rymeski B., Xu X., Hardie W. An evidence-based review of primary spontaneous pneumothorax in the adolescent population. *J. Am. Coll. Emerg. Physicians Open.* 2021; 2 (3): e12449. DOI: 10.1002/emp2.12449.
73. Huang Y.H., Chang P.Y., Wong K.S. et al. An age-stratified longitudinal study of primary spontaneous pneumothorax. *J. Adolesc. Health.* 2017; 61 (4): 527–532. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.05.003.
74. Basnet P., Gautam A., Subedi Khatri J. et al. Recurrent pneumothorax: a chest tube complication. *Cureus.* 2025; 17 (2): e79236. DOI: 10.7759/cureus.79236.
75. Chew R., Gerhardy B., Simpson G. Conservative versus invasive treatment of primary spontaneous pneumothorax: a retrospective cohort study. *Acute Med. Surg.* 2014; 1 (4): 195–199. DOI: 10.1002/ams2.33.
76. Park C.B., Moon M.H., Jeon H.W. et al. Does oxygen therapy increase the resolution rate of primary spontaneous pneumothorax? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (12): 5239–5243. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.149.
77. Zehtabchi S., Rios C.L. Management of emergency department patients with primary spontaneous pneumothorax: needle aspiration or tube thoracostomy? *Ann. Emerg. Med.* 2008; 51 (1): 91–100, 100.e101. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.009.
78. Leys C.M., Hirschl R.B., Kohler J.E. et al. Changing the paradigm for management of pediatric primary spontaneous pneumothorax: a simple aspiration test predicts need for operation. *J. Pediatr. Surg.* 2020; 55 (1): 169–175. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.09.043.
79. Goto T. Is surgery the choice for treatment for first presentation of pneumothorax? *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (Suppl. 9): S1398–1401. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.16.
80. Dzeljilji A., Karuš K., Kierach A. et al. Efficacy and safety of pleurectomy and wedge resection versus simple pleurectomy in patients with primary spontaneous pneumothorax. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (12): 5502–5508. DOI: 10.21037/jtd.2019.11.28.
81. Ruenwilai P. Bronchoscopic management in persistent air leak: a narrative review. *J. Thorac. Dis.* 2024; 16 (6): 4030–4042. DOI: 10.21037/jtd-24-46.
82. Ma S., Li F., Li J. et al. Risk factor analysis and nomogram prediction model construction of postoperative complications of thoracoscopic non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2024; 16 (6): 3655–3667. DOI: 10.21037/jtd-24-113.
83. Körner H., Andersen K.S., Stangeland L. et al. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax by wedge resection without pleurodesis or pleurectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10 (8): 656–659. DOI: 10.1016/s1010-7940(96)80381-2.
84. Ambrogi M.C., Melfi F., Duranti L., Mussi A. Cold coagulation of blebs and bullae in the spontaneous pneumothorax: a new procedure alternative to endostapler resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (4): 911–913. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.06.046.
85. Casadio C., Rena O., Giobbe R., Maggi G. Primary spontaneous pneumothorax. Is video-assisted thoracoscopy stapler resection with pleural abrasion the gold-standard? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (4): 897–898. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)00892-2.
86. Baumann M.H. Treatment of spontaneous pneumothorax. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (4): 275–280. DOI: 10.1097/00063198-200007000-00004.
87. Ocakcioglu I., Kupeli M. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax: pleural abrasion or pleurectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29 (1): 58–63. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000595.
88. Orki A., Demirhan R., Ciftci H. et al. Videothoroscopic approach to recurrence primary spontaneous pneumothorax: using of electrocoagulation in small bulla/blebs. *Indian J. Surg.* 2009; 71 (1): 19–22. DOI: 10.1007/s12262-009-0005-8.

Received: January 18, 2026

Accepted for publication: March 29, 2026

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.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Лошкова Елена Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 711-81-13; e-mail: loshkova@rambler.ru (SPIN-код: 9242-5976; Researcher ID: S-3698-2016; Scopus Author ID: 23980606400; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

Elena V. Loshkova, Doctor of Medicine, Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (903) 711-81-13; e-mail: loshkova@rambler.ru (SPIN-code: 9242-5976; Researcher ID: S-3698-2016; Scopus Author ID: 23980606400; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3043-8674>)

Морозов Дмитрий Анатольевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инновационной педиатрии и детской хирургии, директор Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист-хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 109-60-03; e-mail: damorozov@list.ru (SPIN-код: 8779-8960; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1940-1395>)

Dmitry A. Morozov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Director, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Pediatric Surgeon of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 109-60-03; e-mail: damorozov@list.ru (SPIN-code: 8779-8960; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1940-1395>)

Айрапетян Максим Игоревич — к. м. н., заведующий отделом хирургии детского возраста Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по детской хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 744-07-03; e-mail: Draimaxim@gmail.com (SPIN-код: 3683-7312; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0348-929X>)

Maxim I. Ayrapetyan, Candidate of Medicine, Head of the Department of Pediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Chief Physician for Pediatric Surgery, Moscow Multi-disciplinary Clinical Center "Kommunarka"; tel.: (495) 744-07-03; e-mail: Draimaxim@gmail.com (SPIN-code: 3683-7312; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0348-929X>)

Елагина Валерия Игоревна — 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: elaginalera@gmail.com (SPIN-код: 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Valeria I. Elagina, Research Fellow, Cystic Fibrosis Research and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elaginalera@gmail.com (SPIN-code: 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Михайленко Дмитрий Сергеевич — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики Института высшего и дополнительного образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (SPIN-код: 2083-9060; Scopus Author ID: 8869716100; Researcher ID: D-1637-2012; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Dmitry S. Mikhaylenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Cancer Genetics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (SPIN-code: 2083-9060; Scopus Author ID: 8869716100; Researcher ID: D-1637-2012; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; председатель Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Ассоциации медицинских генетиков; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Centre for Medical Genetics; Chairman of the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Association of Medical Geneticists; Chief Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея создания клинических рекомендаций, разработка концепции и дизайна работы, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Лошкова Е.В. — поиск и анализ литературы, написание статьи, структурирование материала, анализ и интерпретация данных, техническое оформление рукописи

Морозов Д.А. — обсуждение рукописи

Айрапетян М.И. — поиск и анализ литературы, написание статьи, структурирование материала, анализ и интерпретация данных

Елагина В.И. — техническое оформление списка литературы

Михайленко Д.С. — редактирование рукописи, обсуждение терминологии, классификации и наследственных форм заболевания

Куцев С.И. — обсуждение рукописи

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

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — concept of the clinical guidelines, development of the concept and design of the paper, manuscript discussion and content review, final approval of the manuscript for publication

Loshkova E.V. — literature search and analysis, article writing, structuring the material, data analysis and interpretation, technical preparation of the manuscript

Morozov D.A. — manuscript discussion

Ayrapetyan M.I. — literature search and analysis, article writing, structuring the material, data analysis and interpretation

Elagina V.I. — formatting the reference list

Mikhaylenko D.S. — manuscript editing, discussion of terminology, classification, and hereditary forms of the disease

Kutsev S.I. — manuscript discussion

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

Первый регистр пациентов с первичной цилиарной дискинезией в Российской Федерации

Е.И.Кондратьева^{1, 2}, Т.А.Киян¹ ✉, С.Н.Авдеев³, М.Ю.Чернуха^{2, 4}, Э.А.Домблидес⁴, О.П.Рыжкова¹,
З.М.Мержоева³, А.В.Бухонин^{1, 5}, А.В.Черняк^{6, 7}, С.И.Куцев¹

- 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»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа «Ноябрьская центральная городская больница» Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа: 629806, Россия, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ноябрьск, ул. Муравленко, 42Б
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»: 115487, Россия, Москва, ул. Академика Миллионщикова, 1

Резюме

В настоящее время первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний респираторного тракта. Распространенность ПЦД оценивается примерно в 1 случай на 10 000–20 000, но этот показатель по данным разных исследований значительно варьируется. Несмотря на достижения в диагностике (генетический полиморфизм связан с > 60 генами при ПЦД), у многих пациентов заболевание диагностируется по-прежнему поздно, даже во взрослом возрасте. Точная распространенность ПЦД в Российской Федерации неизвестна. **Целью** исследования явилось представление Национального регистра пациентов с ПЦД в Российской Федерации, в котором отражены характеристики здоровья пациентов, генетического разнообразия, оценки микробиома респираторного тракта и организации терапии. **Материалы и методы.** В регистр включены пациенты ($n = 109$: 71 ребенок, 38 взрослых) из 34 регионов Российской Федерации с генетически подтвержденным диагнозом ПЦД (наличие 2 патогенных вариантов с учетом типа наследования). Использован комплексный протокол диагностики согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS). Также в ходе исследования были изучены образцы биоматериала респираторного тракта пациентов с помощью классических бактериологических методов с дальнейшей идентификацией с помощью время-пролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight* – MALDI-TOF). **Результаты.** Средний возраст установления диагноза составил $14,6 \pm 13,8$ года (медиана (*Me*) – 10 лет), что указывает на значительную задержку диагностики, особенно у взрослых (*Me* – 32 года). У всех пациентов выявлены патогенные варианты в 29 генах. Преобладали гены с аутосомно-рецессивным типом наследования (95,9 %). Наиболее частыми были варианты в генах *DNAH5* (39,4 %) и *DNAH11* (9,2 %). Из клинических проявлений со стороны респираторного тракта чаще всего наблюдались следующие: хронический риносинусит (90,8 %), влажный кашель (93,6 %), бронхоэктазы (76,3 % взрослых). При исследовании этиологической структуры инфекции респираторного тракта выявлено, что во всех возрастных группах доминируют бактерии *Staphylococcus aureus* (53,8 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (38,7 %). **Заключение.** Благодаря полученным данным выявлены недостатки в организации помощи пациентам с ПЦД, при этом подчеркивается необходимость стандартизации диагностических алгоритмов, ранней молекулярно-генетической диагностики для улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, молекулярно-генетическая диагностика, секвенирование, микробиом, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

Этическая экспертиза. Проект одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (протокол №1 от 18.03.24).

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2026

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Авдеев С.Н., Чернуха М.Ю., Домблидес Э.А., Рыжкова О.П., Мержоева З.М., Бухонин А.В., Черняк А.В., Куцев С.И. Первый регистр пациентов с первичной цилиарной дискинезией в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 194–207. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-194-207

Primary ciliary dyskinesia patient registry for the Russian Federation: first edition

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Tatiana A. Kyian¹ ✉, Sergey N. Avdeev³, Marina Yu. Chernukha^{2,4}, Edward A. Domblides⁴, Oxana P. Ryzhkova¹, Zamira M. Merzhoeva³, Artem V. Bukhonin^{1,5}, Alexander V. Cherniak^{6,7}, Sergey I. Kutsev¹

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

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

⁴ The Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation”: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

⁵ State Budgetary Healthcare Institution “Noyabrsk Central City Hospital”, Department of Health of the Yamalo-Nenetskiy Autonomous Okrug: ul. Muravlenko 42B, Noyabrsk, Yamalo-Nenetskiy Autonomous Okrug, 629806, Russia

⁶ 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

⁷ Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S. Yudin”, Moscow Healthcare Department: ul. Akademika Millionshchikova 1, Moscow, 115487, Russia

Abstract

Currently, primary ciliary dyskinesia (PCD) is one of the most common hereditary diseases of the respiratory tract. The prevalence of PCD is estimated at approximately 1 case per 10,000 – 20,000, but this figure varies significantly among studies. Despite advances in diagnostics (genetic polymorphism is associated with > 60 genes in PCD), many patients are still diagnosed late, even in adulthood. The exact prevalence of PCD in the Russian Federation is unknown. **The aim** of the study was to present the National Registry of Patients with PCD in the Russian Federation, which records health characteristics of the patients, their genetic diversity, assessment of the respiratory tract microbiome, and the organization of treatment. **Methods.** The registry included patients ($n = 109$: 71 children, 38 adults) from 34 regions of the Russian Federation with a genetically confirmed diagnosis of PCD (the presence of 2 pathogenic variants, accounting for the mode of inheritance). A comprehensive diagnostic protocol according to the recommendations of the European Respiratory Society (ERS) was used. The study also included testing of respiratory tract biomaterial samples from patients using classical bacteriological methods with subsequent identification using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). **Results.** The average age at diagnosis was 14.6 ± 13.8 years (median 10 years), indicating a significant diagnostic delay, especially in adults (median 32 years). In total, pathogenic variants were identified in 29 genes. The genes with an autosomal recessive inheritance pattern predominated (95.9%). The most frequent mutations were in the *DNAH5* (39.4%) and *DNAH11* (9.2%) genes. The most common clinical manifestations of the respiratory tract were chronic rhinosinusitis (90.8%), wet cough (93.6%), and bronchiectasis (76.3% of adults). A study of the etiologic structure of respiratory tract infections revealed that *Staphylococcus aureus* (53.8%) and *Pseudomonas aeruginosa* (38.7%) were the predominant bacteria across all age groups. **Conclusion.** The study revealed deficiencies in the organization of care for patients with PCD, emphasizing the need for standardized diagnostic algorithms and early molecular genetic diagnosis to improve prognosis and quality of life.

Key words: primary ciliary dyskinesia, molecular genetic diagnostics, sequencing, microbiome, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, therapy.

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

Funding. The study was conducted as part of the research project “Comprehensive Analysis of Geno-Phenotypic Correlations in Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia” (registration number 122032300396-1).

Ethical review. The project was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (Protocol No.1 dated March 18, 2024).

© Kondratyeva E.I. et al., 2026

For citation: Kondratyeva E.I., Kyian T.A., Avdeev S.N., Chernukha M.Yu., Domblides E.A., Ryzhkova O.P., Merzhoeva Z.M., Bukhonin A.V., Cherniak A.V., Kutsev S.I. Primary ciliary dyskinesia patient registry for the Russian Federation: first edition. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 194–207 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-194-207

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе цилиопатий с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным, реже — X-сцепленным типами наследования [1]. Идентифицированы > 60 генов, ассоциированных с ПЦД. По данным исследования, проведенного в 34 центрах ПЦД в Европе, Азии и Южной Америке, у 1 236 пациентов были выявлены

46 генов и 908 генетических вариантов, связанных с ПЦД. В исследовании подтверждены 687 (56 %) гомозиготных вариантов, 528 (43 %) компаунд-гетерозиготных вариантов и 20 (2 %) гемизиготных вариантов. X-сцепленные варианты были описаны в генах *OFD1*, *DNAAF6* и *RPGR*, а также зарегистрирован 1 (0,1 %) аутосомно-доминантный вариант в гене *FOXJ1* [2].

Диагностировать ПЦД достаточно сложно: отсутствует единый стандартный диагностический тест и необходима комбинация тестов, при проведении которых требуются специфическое оборудование и высокая квалификация врачей. Несмотря на растущее понимание генетической основы и знаний о ПЦД, этому заболеванию не присвоен специальный код в Международной классификации болезней 10-й редакции (МКБ-10). В связи с этим многие рутинные эпидемиологические данные, такие как госпитализации и смертность, связанные с ПЦД, практически недоступны [3, 4].

Хорошо известно, что заболевание обусловлено дефектом ультраструктуры подвижных ресничек эпителия дыхательных путей и других сходных структур (например, жгутиков сперматозоидов, ресничек маточных труб, эпандимы желудочков головного мозга). Нарушения сборки и функции ресничек связаны с конкретными генетическими вариантами определенных генов [5]. Неспособность ресничек к синхронному движению приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и прогрессированию хронического риносинусита, поражению нижних дыхательных путей, рецидивирующим средним отитам, снижению слуха, нарушению фертильности. Первые симптомы проявляются с первых дней жизни и неуклонно прогрессируют, в конечном итоге приводя к развитию дыхательной недостаточности [6, 7].

Целью исследования явилось представление Национального регистра пациентов с ПЦД в Российской Федерации, в котором отражены характеристики здоровья пациентов, генетического разнообразия, оценки микробиома респираторного тракта и организации терапии.

Материалы и методы

В первый регистр пациентов с ПЦД 2024 г. включены пациенты ($n = 109$: 71 ребенок, 38 взрослых; средний возраст детей — $9,5 \pm 4,8$ года, медиана (Me) — 10 лет, взрослых — $34,3 \pm 9,3$ года ($Me = 34$ года)). Среди пациентов с ПЦД преобладали женщины (55 %, мужчин — 45 %). На основе сформированной базы данных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова») из 500 пациентов в регистр включены 109 отвечающих критериям включения, у которых установлен молекулярно-генетический диагноз.

В Регистр включены данные пациентов, проживающих в 34 регионах субъектов Российской Федерации:

- Центральном федеральном округе ($n = 39$), из них жителей Москвы — 21;
- Северо-Западном федеральном округе ($n = 14$);
- Южном федеральном округе ($n = 5$);
- Приволжском федеральном округе ($n = 34$);
- Уральском федеральном округе ($n = 8$);
- Сибирском федеральном округе ($n = 8$);
- Дальневосточном федеральном округе ($n = 1$);
- Северо-Кавказском федеральном округе ($n = 7$).

Критерии включения в регистр:

- полный генетический диагноз с выявлением мутаций на одном или обоих аллелях, с учетом типа наследования и обязательным проведением сегрегационного анализа, варианты должны иметь доказанное патогенное значение;
- подписание информированных согласий пациента на обработку персональных данных, включение в регистр и проведение молекулярно-генетического исследования.

Критерии исключения:

- отсутствие полного генетического диагноза;
- отказ от подписания согласия пациента на обработку персональных данных, включения в регистр и проведение молекулярно-генетического исследования.

Проект Регистра пациентов с ПЦД Российской Федерации одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» № 1 от 18.03.24 (председатель Этического комитета — профессор Курило Л.Ф.). Регистр является проектом Ассоциации медицинских генетиков, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», Российского респираторного общества, Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства.

Материалы и методы

Клинические методы:

- комплексная оценка анамнестических данных, полученных из историй болезни;
- стратификация риска ПЦД: у пациентов с персистирующим влажным кашлем и клиническим подозрением на ПЦД в соответствии с международными рекомендациями применялся прогностический инструмент — шкала PICADAR. Использовалось пороговое значение > 5 баллов, которому соответствует чувствительность 0,90 и специфичность 0,75 [8, 9].

Описаны различные клинические проявления ПЦД:

- неонатальный респираторный дистресс-синдром;
- перевод в отделение интенсивной терапии;
- наличие синдрома Зиверта—Картагенера;
- врожденные пороки сердца;
- хронический ринит, отиты, тугоухость, кашель, инфекции дыхательных путей, пороки развития почек, гидроцефалия, ретинит и др.

Основными спирометрическими показателями являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю

секунду ($ОФВ_1$) и соотношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Использовалась система должных величин рабочей группы по разработке стандартизации исследований функции легких (*Global Lung Function Initiative – GLI*). Результаты представлены в процентах от должного значения (%_{долж.}) [9–11].

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) исследовалась ультраструктура ресничек клеток эпителия респираторного тракта (браш-биоптаты). Образцы реснитчатого эпителия фиксировались в 2,5%-ном растворе глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере в течение 24 ч [12].

Молекулярно-генетические методы. Анализ ДНК пациентов выполнялся на секвенаторе нового поколения *Illumina NextSeqDx 500* (*Illumina Inc.*, San Diego, CA, США) с использованием реагентов *SeqCap EZ HyperCap Workflow* (*Roche*, Basel, Швейцария). Выявленные варианты нуклеотидной последовательности обозначались в соответствии с номенклатурой HGVS. Данные полноэкзомного и полногеномного секвенирования обрабатывались с использованием стандартного автоматизированного алгоритма анализа, предоставляемого компанией *Illumina**. Популяционные частоты выявленных вариантов оценивались с использованием референсных выборок проекта 1 000 *Genomes Project***[†], ESP6500 (*Exome Sequencing Project v. 6500*), *gnomAD* (v. 3.1.2) и *RuExac* (база данных вариантов, полученных при полном экзомном секвенировании (WES, CES) в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»). Оценка патогенности выявленных вариантов в исследуемых образцах проводилась в соответствии с российскими рекомендациями по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS) [13].

Микробиологические методы. Для исследования микробного пейзажа в когорту были включены пациенты с подтвержденным диагнозом ПЦД. Общее число посевов у 109 пациентов составило 173 образца биоматериала из респираторного тракта, которые изучались с помощью классических бактериологических методов, включающих в себя посевы на универсальные и селективные питательные среды с дальнейшей идентификацией культур с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией / ионизацией (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight – MALDI-TOF* масс-спектрометрии). Масс-спектрометрические исследования проводились на приборе *UltrafleXtreme* (*Bruker Daltonics*, Германия) [14].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 (IBM Co., Armonk, NY, США). Распределение количественных переменных отличалось от нормального; данные представлены в виде *Me* и межквартильного размаха (IQR) и приведены как

Me (IQR). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для анализа количественных данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Категориальные данные анализировались с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для сравнения парных выборок (анализ «до–после») применялся критерий знаковых рангов Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в 2024 г. составил $17,7 \pm 13,1$ года. Возраст самого старшего пациента в отчетном году составлял 55 лет, самого младшего – 0,1 года. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) составляла 34,9 %. Возраст дебюта клинических проявлений и диагностики: средний возраст появления симптомов – около 11,5 мес. Средний возраст установления диагноза в общей группе пациентов составил $14,6 \pm 13,8$ года (табл. 1). Возраст установления диагноза без синдрома Картагенера составил 16,8 (7–27) года, а для пациентов с дефектами латеральности – 11,6 (1,75–14) года. Различные данные анамнеза и клинические проявления ПЦД представлены в табл. 2.

Состояние верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с ПЦД представлены в табл. 3. Самым распространенным среди всех возрастных групп симптомом являлся хронический риносинусит (≥ 86 % в каждой группе). Полипы носа были характерны для групп взрослых и детей 13–17 лет, в то время как хронический средний отит статистически чаще встречался в младших возрастных группах. Снижение слуха наиболее распространено (30 %) среди детей 0–6 лет. Бронхоэктазы и бронхиолит чаще всего диагностировались у взрослых (18 лет и старше) и детей в возрасте 13–17 лет. Ателектаз чаще (44,8 %) выявлялся у детей в возрасте 7–12 лет, взрослых (23,7 %) и не был зарегистрирован в младшей возрастной группе (0–6 лет). Деформации грудной клетки были самым редко встречающимся клиническим проявлением.

По результатам анализа показана вариабельность клинических проявлений и возрастных особенностей, которые подчеркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике и лечению каждого пациента.

Генетика

Генетическое исследование проведено у всех 109 (100 %) пациентов. В исследуемой когорте российских пациентов с ПЦД выявлен 121 уникальный патогенный вариант, относящийся к 29 различным генам. Подавляющее большинство вариантов (116 (95,9 %)) обнаружено в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования. Значительно реже (у 2 (1,8 %) пациентов) встречались варианты в гене *FOXP1* с аутосомно-

* <https://basespace.illumina.com>

** <https://www.internationalgenome.org>

Таблица 1
Основные показатели, отражающие организацию помощи пациентам с первичной цилиарной дискинезией и их состояние здоровья в 2024 г.

Table 1
Key indicators reflecting the organization of medical care for patients with primary ciliary dyskinesia and their health status in 2024

Показатель	Дети (до 18 лет)	Взрослые (18 лет и старше)	Все пациенты, включенные в регистр
Общее число пациентов, n (%)	71 (65,1)	38 (34,9)	109 (100)
Статус пациентов, n:			
• живы, наблюдались в текущем году	71	38	109
• умерли	0	0	0
Возраст, годы, Me (25-й – 75-й перцентиль)	10 (5–14)	34 (26,3–39)	14 (8–27)
Этническое происхождение, n:			
• европейцы	70	37	107
• жители стран Среднего востока	1	0	1
• другая национальность	0	1	1
Возраст дебюта клинических проявлений, мес., Me (25-й – 75-й перцентиль)	1 (0–9)	0 (0–11)	0 (0–11)
Возраст установления диагноза, годы, Me (25-й – 75-й перцентиль)	7 (2,3–10,0)	32 (17–38,5)	10 (8–25,8)

Таблица 2
Симптомы и анамнез в структуре клинической картины при первичной цилиарной дискинезии, %

Table 2
Symptoms and anamnesis in the structure of the clinical picture of primary ciliary dyskinesia, %

Показатель	Дети (до 18 лет)	Взрослые (18 лет и старше)	Все пациенты, включенные в регистр
Неонатальный респираторный дистресс-синдром	21,1	7,9	16,5
Перевод в отделение интенсивной терапии	36,6	26,3	33,0
Синдром Зиверта–Картагенера	49,3	39,5	45,9
Гетеротаксия*	4,2	18,4	9,2
Врожденный порок сердца	7	5,3	6,4
Хронический риносинусит	88,7	94,7	90,8
Хронический средний экссудативный отит	53,5	26,3	44
Кондуктивная тугоухость	25,4	15,8	22
Хронический влажный кашель	93	94,7	93,6
Хроническая инфекция нижних дыхательных путей	88,7	86,8	88,1
Ателектаз	38	15,8	30,3
Пороки развития почек, селезенки, кистозная болезнь почек	2,8	0	1,8
Внутренняя гидроцефалия	5,6	2,6	4,6
Пигментный ретинит	0	0	0
Беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий (женщины)	0	4	1,6
Женское бесплодие	0	24	9,8
Мужское бесплодие	2,9	30,8	10,4

Примечание: * гетеротаксия (*situs ambiguus*) – редкое наследственное состояние, при котором расположение внутренних органов в грудной и брюшной полости не соответствует нормальному анатомическому порядку и может проявляться в виде смешанных или атипичных вариантов, таких как обе половины тела с правым или левым изомеризмом, что приводит к нарушению симметрии и функциональности органов.

Note: * Heterotaxy (*situs ambiguus*) is a rare inherited condition in which the arrangement of internal organs in the thoracic and abdominal cavities does not correspond to the normal anatomical order and may manifest as mixed or atypical variants, such as both halves of the body with right or left isomerism, resulting in impaired organ symmetry and functionality.

доминантным типом наследования, у 3 (2,5 %) пациентов – в гене *OFD1* с рецессивным X-сцепленным типом наследования (табл. 4).

Среди пациентов с выявленными вариантами гомозиготные генотипы встретились в 39 (35,8 %), компаунд-гетерозиготные – в 70 (64,2 %) случаях.

Таблица 3
Клинические проявления и осложнения первичной цилиарной дискинезии, n (%)

Table 3
Clinical manifestations and complications of primary ciliary dyskinesia, n (%)

Показатель	Возраст				p
	0–6 лет (n = 20)	7–12 лет (n = 29)	13–17 лет (n = 22)	18 лет и старше (n = 38)	
Хронический риносинусит	18 (90)	25 (86,2)	20 (90,9)	36 (94,7)	0,619
Полипы носа	0 (0)	3 (10,3)	5 (22,7)	9 (23,7)	0,048
Хронический средний отит	11 (55)	16 (55,2)	11 (50)	10 (26,3)	0,051
Снижение слуха	6 (30)	6 (20,7)	6 (27,3)	6 (15,8)	0,560
Бронхоэктазы	1 (5)	7 (24,1)	14 (63,6)	29 (76,3)	< 0,001
Бронхиолит	3 (15)	5 (17,2)	8 (36,4)	17 (44,7)	0,035
Ателектаз	6 (30)	13 (44,8)	9 (40,9)	7 (18,4)	0,094
Инфильтрат легких	0 (0)	4 (13,8)	3 (13,6)	9 (23,7)	0,094
Деформация грудной клетки	0 (0)	1 (3,4)	2 (9,1)	0 (0)	0,130

Таблица 4
Молекулярно-генетическое исследование при первичной цилиарной дискинезии

Table 4
Molecular genetic testing for primary ciliary dyskinesia

Показатель	Дети (до 18 лет)	Взрослые (18 лет и старше)	Все пациенты регистра
Охват, %	100	100	100
Доля выявленных генетических вариантов, %:	100	100	100
• гомозиготных	29,6	47,4	35,8
• гетерозиготных	2,8	2,6	2,7
• компаунд-гетерозиготных	67,6	50	61,4
Варианты в генах с разными типами наследования, n:			
• AR	94,4	97,4	95,4
• AD	2,8	0	1,8
• XLR	2,8	2,6	2,7

Варианты в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования были обнаружены в 208 аллелях, с аутосомно-доминантным — в 2, с X-сцепленным рецессивным — в 3 случаях. По данным анализа распределения патогенных вариантов в российской когорте пациентов с ПЦД показано, что наибольшее число изменений выявлено в генах *DNAH5* и *DNAH11*. Частота выявленных генетических вариантов в порядке убывания представлена в табл. 5.

Впервые выявлено 26 генетических вариантов в 13 генах, которые ранее не были описаны: *DNAH5*, *OFD1*, *DNAH14*, *DNAH2*, *DNAH11*, *DNAAF11/LRRC6*, *DNAAF4*, *DNAAF1*, *CFAP221*, *CCDC39*, *DNAH6*, *CFAP300*, *CEP164* [14, 15]. Типы выявленных мутаций:

- миссенс — 45 (37,2 %) вариантов;
- нонсенс — 30 (24,8 %);
- мутация со сдвигом рамки считывания — 27 (22,3 %);
- мутация сайта сплайсинга — 15 (12,4 %);

- вариация числа копий — 1 (0,8 %);
- делеции / дупликации без сдвига рамки — 2 (1,8 %);
- интронный вариант — 1 (0,8 %).

Трансмиссионная электронная микроскопия и гены первичной цилиарной дискинезии

По данным ТЭМ, проведенной у 109 пациентов, первым по частоте встречаемости (61,1 %) было сочетание дефектов наружных (ODA) и внутренних (IDA) динеиновых ручек, которые являются дефектами 1-го класса и считаются основными дефектами, подтверждающими диагноз у пациентов с симптомами заболевания, даже при отсутствии подтверждающих генетических результатов. В 22,3 % случаев встречался дефект IDA [5]. В табл. 6 представлены дефекты и их ассоциации с генами ПЦД. Нормальная структура встречалась при вариантах в гене *DNAH11* (11,0 %).

Таблица 5
Число генов, их генетических вариантов и частота в российской популяции
Table 5
The number of genes, their genetic variants and frequency in the Russian population

№	Ген	Число выявленных уникальных генетических вариантов	Тип наследования	Число пациентов с патогенным вариантом в гене, n (%)	95%-ный ДИ
1	DNAH5	43	AR	43 (39,4)	30,8–48,8
2	DNAH11	13	AR	10 (9,2)	5,1–16,1
3	CCDC39	5	AR	7 (6,4)	3,1–12,7
4	C11ORF70/CFAP300	4	AR	7 (6,4)	3,1–12,7
5	LRRC6/DNAF11	3	AR	5 (4,6)	2,0–10,3
6	OFD1	3	XLR	3 (2,7)	0,9–7,8
7	HYDIN	5	AR	3 (2,7)	0,9–7,8
8	DNAH9	4	AR	3 (2,7)	0,9–7,8
9	CCDC40	2	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
10	CFAP221	1	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
11	DNAH14	4	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
12	CCDC114/ODAD1	4	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
13	DNAL1	1	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
14	DYX1C1/DNAF4	3	AR	2 (1,8)	0,5–6,4
15	FOXJ1	2	AD	2 (1,8)	0,5–6,4
16	LRRC50/DNAF1	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
17	DNAH7	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
18	DNAF3	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
19	CCDC164/DRC1	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
20	RSPH4A	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
21	CEP164	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
22	CFAP52	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
23	DNAH6	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
24	DNAH17	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
25	FSIP2	2	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
26	CCDC103	1	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
27	GAS8/DRC4	1	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
28	SPAG1	1	AR	1 (0,9)	0,2–5,0
29	RSPH9	1	AR	1 (0,9)	0,2–5,0

Примечание: ДИ – доверительный интервал; * – часто встречающиеся варианты в генах согласно базе данных Varsome.

Note: *, common genetic variants according to the Varsome database.

Респираторная функция

Спирометрия была проведена у 40 (37 %) пациентов регистра (12 (17 %) детей, 28 (74,0 %) взрослых).

Средние показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ составили следующие значения (M , %_{долж.}):

- 65,2 (41,0–84,4);
- 74,6 (55,5–88,3).

У детей:

- 82,7 (71,2–94,1);
- 87,9 (80,5–97,9).

Аналогичные показатели у взрослых:

- 50,5 (37,6–76,1);
- 69,2 (48,8–85,5) (рис. 1).

Микробиология (возбудители респираторных инфекций)

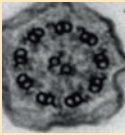
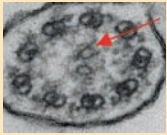
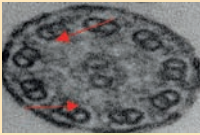
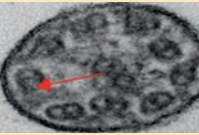
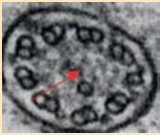
Общее число микробиологических исследований составило 173. Выявлены следующие доминирующие виды бактерий:

- *Staphylococcus aureus* – 53,8 % (доверительный интервал (ДИ) – 46,33–61,02);
- *Pseudomonas aeruginosa* – 38,7 % (ДИ – 31,79–46,16);
- *Haemophilus influenzae* – 21,4 % (ДИ – 15,93–28,08);
- *Streptococcus pneumoniae* 17,9 % (ДИ – 12,92–24,31) (рис. 2).

Другие микробные патогены встречались значительно реже (< 7 % случаев).

Таблица 6
Результаты трансмиссионной электронной микроскопии у пациентов с первичной цилиарной дискинезией и их ассоциации с генами первичной цилиарной дискинезии

Table 6
Results of transmission electron microscopy of patients with primary ciliary dyskinesia and their association with primary ciliary dyskinesia genes

Норма	Дефект внутренних динеиновых ручек (IDA)	Комбинированный дефект наружных и внутренних динеиновых ручек (ODA + IDA)	Неправильная локализация базальных телец с небольшим количеством ресничек	Дефект периферических дуплетов МТ	Дефект центрального аппарата
–	–	1-й класс	2-й класс	–	2-й класс
					
<i>DNAH11</i>	<i>DNAH11</i> <i>OFD1</i> <i>CCDC39</i> <i>DNAAF11</i> <i>DNAAF4</i> <i>CCDC103</i> <i>DNAH5</i> <i>HYDIN</i> <i>DNAAF1</i> <i>DRC1</i> <i>DNAH9</i>	<i>DNAH11</i> <i>OFD1</i> <i>CCDC39</i> <i>DNAAF11</i> <i>DNAAF4</i> <i>CCDC103</i> <i>DNAH5</i> <i>HYDIN</i> <i>DNAAF1</i> <i>DRC1</i> <i>DNAH9</i>	<i>CCDC40</i>	<i>SPAG1</i> <i>CCDC39</i>	<i>CCDC39</i> <i>DNAH11</i> <i>DNAH5</i> <i>CCDC40</i>
11 %	22,3 %	61,1 %	1,2 %	2,2 %	2,2 %

Примечание: * – классы дефектов установлены согласно Международным консенсусным рекомендациям по трансмиссионной электронной микроскопии [5].

Note: *, defect classes are established according to the International Consensus Guidelines for Transmission Electron Microscopy [5].

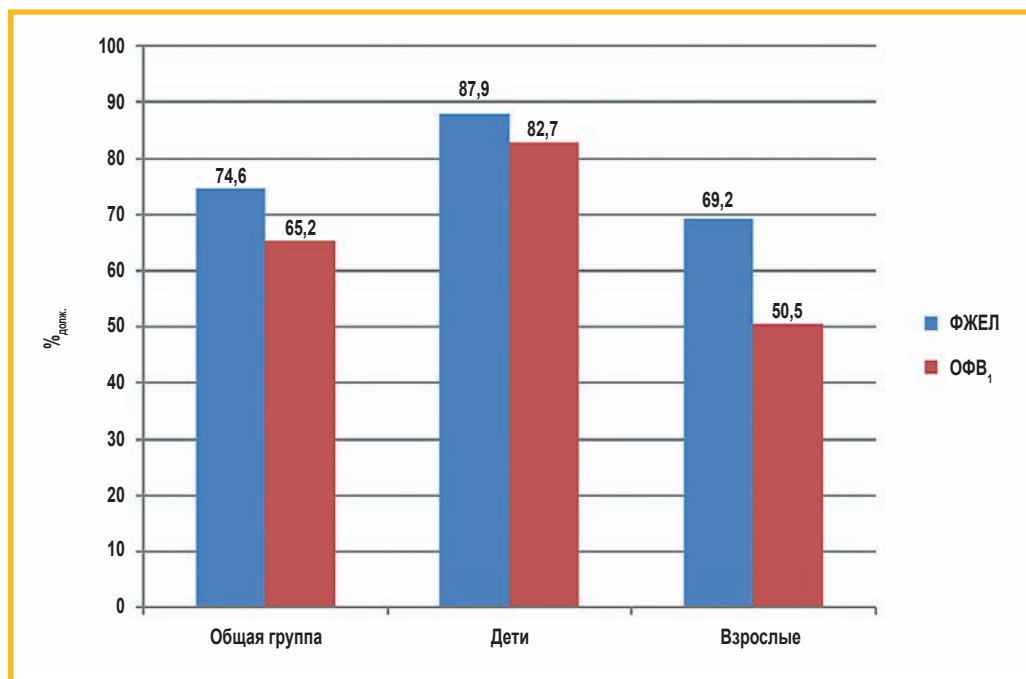


Рис. 1. Медианы показателей форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в общей группе у детей и взрослых; %_{долж.}

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Figure 1. Medians of forced vital capacity and forced expiratory volume in the first second in the general group, in children and in adults

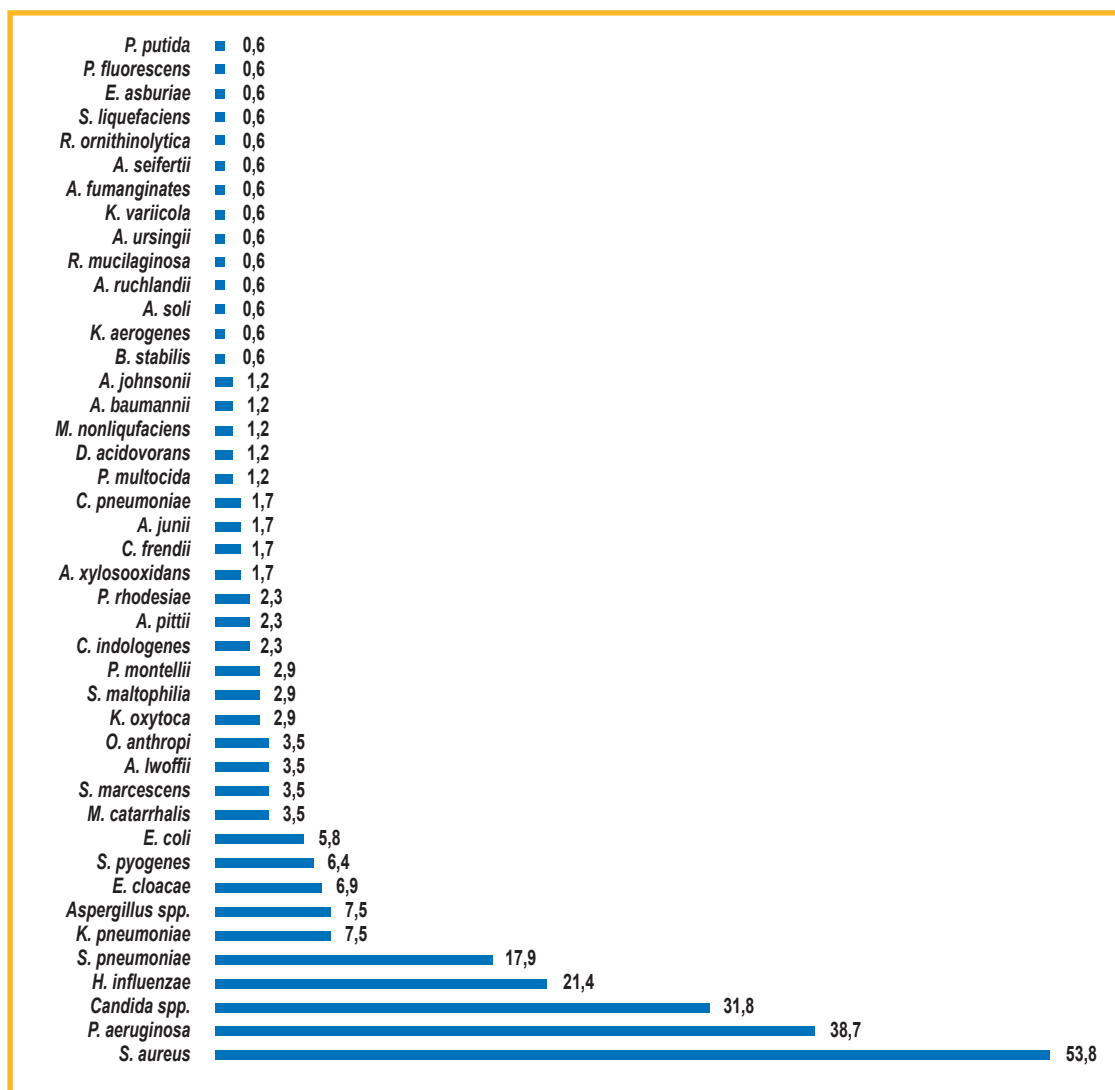


Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов, выделенных от всех пациентов с первичной цилиарной дискинезией; %
Figure 2. Incidences of microorganisms isolated from all patients with primary ciliary dyskinesia; %

Распространенность доминирующих видов бактерий меняется с возрастом. Среди детей и подростков наиболее часто преобладают виды *S. aureus* и *H. influenzae*. У взрослых пациентов доминирует *P. aeruginosa*, в то время как распространенность *S. aureus*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* начинает снижаться (рис. 3).

Лечение

Терапия в отчетном году в зависимости от возраста представлена в табл. 6. Антибактериальная терапия применялась у 89,5 % взрослых и 63,4 % детей. Среди взрослых наиболее распространена внутривенная антибактериальная терапия (65,8 %), среди детей — пероральная (45,1 %) форма. Наиболее часто в качестве муколитической терапии назначался гипертонический раствор хлорида натрия (26 %). Ингаляционные бронходилататоры длительного действия применялись у 24,5 % пациентов; назальная терапия в виде мометазона фуората — у 38,5 %. Кинезитерапия и искусственная вентиляция легких чаще проводились у детей, в то

время как оперативное лечение легких — у взрослых, а хронического риносинусита и шунтирование / парацентез — у детей. Кислородотерапия применялась у 8,3 % пациентов (табл. 7).

Обсуждение

Исследования и организация медицинской помощи при ПЦД, как и других орфанных заболеваниях, сталкиваются со многими трудностями. Несмотря на растущее понимание генетической основы и знаний о ПЦД, этому заболеванию в МКБ-10 не присвоен специальный код, он появляется в МКБ-11, которая не принята в Российской Федерации. Кроме того, отсутствует единый стандартный диагностический тест, для диагностики ПЦД требуется комбинация тестов [4]. В связи с генетическим дефектом поражаются многие жизненно важные органы и системы. Клинические проявления заболевания достаточно вариативны и характеризуются прогрессирующим поражением респираторной системы и хроническим ее инфицированием. Несмотря на достижения в диаг-

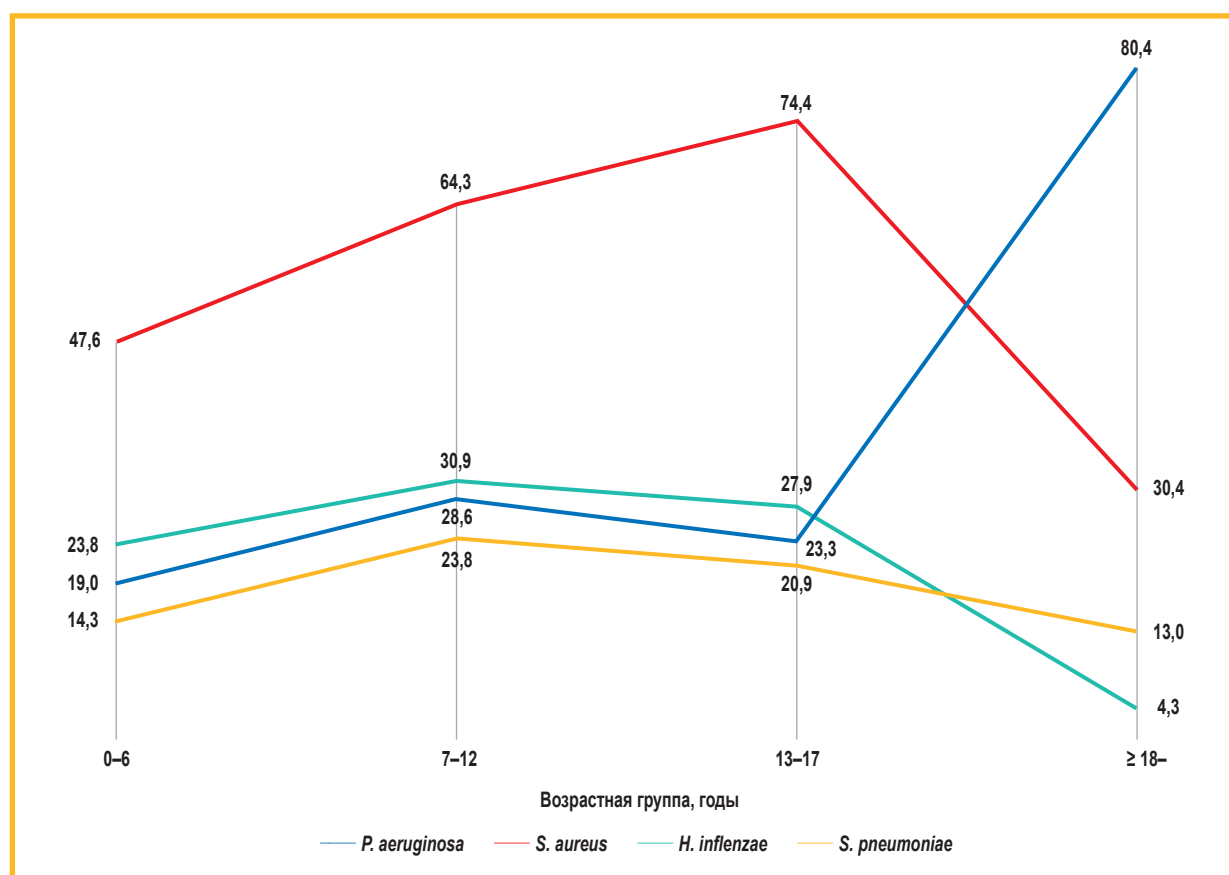


Рис. 3. Смена доминирующего возбудителя в возрастных группах пациентов с первичной цилиарной дискинезией; %
Figure 3. Changes in the dominant pathogen of patients with primary ciliary dyskinesia by age; %

Таблица 7
Терапия, которую получали пациенты с первичной цилиарной дискинезией в 2024 г.

Table 7
Therapy received by patients with primary ciliary dyskinesia in 2024

Показатель	Дети (n = 71)	Взрослые (n = 38)	Всего (n = 109)	p
АБТ, %	63,4	89,5	72,5	0,003
АБП, %:				
• ингаляционные	15,5	47,4	26,6	< 0,001
• внутривенные	38,0	65,8	47,7	0,009
• пероральные	45,1	60,5	50,5	0,160
Азитромицин в субингибирующей дозе, %	31,0	39,5	33,9	0,402
Ингаляционная муколитическая терапия:				
• NaCl изотонический, %	4,2	2,6	3,7	1,000
• гипертонический раствор натрия хлорида, %	25,4	26,3	25,7	1,000
Бронходилататоры ингаляционные, %:				
• короткого действия	7,0	18,4	11,0	0,106
• длительного действия	26,8	21,1	24,8	0,643
Топические ГКС, %	18,3	7,9	14,7	0,168
ГКС + КДБД, %	1,4	0	0,9	1,000
ГКС + ДДБД, %	5,6	7,9	6,4	0,693
Применялась назальная терапия, %	49,3	44,7	47,7	0,691
Тип назальной терапии, %:				
• промывание носа	42,3	15,8	33,0	0,006
• мометазона фураат	45,1	26,3	38,5	0,065

Начало. Продолжение табл. 7 см. на стр. 204

Окончание табл. 7. Начало см. на стр. 203

Проведение терапии, %				
Кинезитерапия	40,8	21,1	33,9	0,055
Кислородная терапия	7,0	10,5	8,3	0,717
Искусственная вентиляция легких, %	8,5	0	5,5	0,090
Оперативное лечение, %:				
• легких	2,8	15,8	7,3	0,021
• околоносовых пазух	21,1	18,4	20,2	0,807
Шунтирование / парацентез, %	9,9	2,6	7,3	0,257

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия; АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; КДБД – короткодействующие ингаляционные бронходилататоры; ДДБД – длительно действующие ингаляционные бронходилататоры.

ностике ПЦД, многим пациентам по-прежнему ставят неверный диагноз или на поздних стадиях жизни [15]. Одним из эффективных методов оценки заболеваемости, генетического разнообразия для создания адекватного алгоритма молекулярной диагностики, характеристики здоровья пациентов и адекватности терапии может стать Национальный регистр пациентов с ПЦД. Регистр с данными пациентов за 2024 г. был создан впервые в 2025 г. междисциплинарной командой врачей и научных сотрудников. Этот комплекс данных подтверждает многообразие проявлений болезни и необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов.

В опубликованных исследованиях, охватывающих европейские регистры (датский, английский, кипрский, швейцарский, норвежский и французский), проанализированы данные 991 пациента. Данные регистров свидетельствуют о том, что снижение функции легких проявляется у пациентов с раннего возраста, напоминая по своему течению МВ. У взрослых пациентов во Франции отмечалась значительная вариабельность нарушений функции легких: тяжелое течение было обусловлено хронической синегнойной инфекцией [16], которая увеличивалась с возрастом у пациентов российского регистра при параллельном снижении функции внешнего дыхания.

По результатам исследований, проведенных во Франции, показано, что у взрослых пациентов чаще встречается хронический риносинусит в сравнении со средним отитом. По данным датского регистра выявлено одновременное улучшение симптомов хронического риносинусита и функции легких после проведения хирургических вмешательств на носовых пазухах. По данным небольшого числа описаний регистров уделено внимание внелегочным проявлениям заболевания, таким как бесплодие, пороки развития и врожденные пороки сердца [16, 17].

У пациентов, включенных в первый регистр Российской Федерации, выявлены отличия генетического разнообразия генов ПЦД по сравнению с многоцентровым исследованием по частоте встречаемости генов *NAH5*, *DNAH11* в российской и мировой популяциях, при этом они преобладали в обеих популяциях. По частоте встречаемости остальных генов обнаружены различия [2]. Так, при сравнении с китайской популяцией пациентов гены *DNAH5*, *DNAH11*, *CCDC39* сов-

пали по частоте встречаемости в русской и китайской популяциях, по другим — найдены различия [18, 19].

Во многих странах оказание медицинской помощи децентрализовано и различается между странами или даже внутри одной страны. При этом медико-социальная значимость заболевания обусловлена низкой продолжительностью жизни, инвалидизацией, высокими затратами на лечение.

По результатам анализа терапии показано, что пациенты не получают необходимого объема муколитической терапии, терапии хронического риносинусита и не оправданно часто подлежат хирургическому лечению легких [20]. Централизованный сбор данных в национальных и международных регистрах имеет важное значение для восполнения пробелов в знаниях и оказания медицинской помощи.

Заключение

Таким образом, в первом в Российской Федерации регистре пациентов с ПЦД представлены параметры показателей, характеризующих здоровье детей и взрослых с ПЦД. Это позволяет впервые оценить характеристику заболевания в стране, демонстрирует проблему поздней диагностики, низкой функции легких у взрослых и высокую частоту инфекций респираторного тракта. Показано, что в микробном пейзаже респираторного тракта у пациентов с ПЦД всех возрастных групп доминируют бактерии *S. aureus* (53,8 %) и *P. aeruginosa* (38,7 %). У взрослых пациентов происходит смена доминирующего возбудителя — резко возрастает частота встречаемости бактерий *P. aeruginosa*. Выявлены проблемы с недостаточно адекватной назначаемой терапией и проводимой медицинской помощью пациентам, что стимулирует работу по поиску эффективных организационных, диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий для повышения уровня здоровья, качества и продолжительности жизни людей с ПЦД.

Литература

- 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.
- Raidt J., Riepenhausen S., Pennekamp P. et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional

- clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
3. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): e24–e39. DOI: 10.1164/rccm.201805-0819st.
 4. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
 5. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
 6. Shoemark A., Goutaki M., Kinghorn B. et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500745. DOI: 10.1183/13993003.00745-2025.
 7. Despotes K.A., Zariwala M.A., Davis S.D., Ferkol T.W. Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells.* 2024; 13 (11): 974. DOI: 10.3390/cells13110974.
 8. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
 9. Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Соколова Л.В. Первичная цилиарная дискинезия: в поисках «золотого стандарта» диагностики. *Врач.* 2025; 36 (5): 31–36. DOI: 10.29296/25877305-2025-05-05.
 10. 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.
 11. 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–e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
 12. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
 13. Черных В.Б., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А. и др. От репродуктолога к пульмонологу, или Долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 269–275. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275.
 14. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
 15. Чернуха М.Ю., Кондратьева Е.И., Домблides Э.А. и др. Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование. *Пульмонология.* 2025; 35 (3): 351–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446.
 16. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A. et al. Heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis in Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (23): 11674. DOI: 10.3390/ijms262311674.
 17. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
 18. Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005-2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
 19. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
 20. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.

Поступила: 06.01.26
Принята к печати: 13.03.26

References

1. 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.
2. Raidt J., Riepenhausen S., Pennekamp P. et al. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (2): 2301769. DOI: 10.1183/13993003.01769-2023.
3. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (12): e24–e39. DOI: 10.1164/rccm.201805-0819st.
4. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).
5. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
6. Shoemark A., Goutaki M., Kinghorn B. et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2025; 66 (6): 2500745. DOI: 10.1183/13993003.00745-2025.
7. Despotes K.A., Zariwala M.A., Davis S.D., Ferkol T.W. Primary ciliary dyskinesia: a clinical review. *Cells.* 2024; 13 (11): 974. DOI: 10.3390/cells13110974.
8. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
9. Mizernitskiy Yu., Novak A., Sokolova L. [Primary ciliary dyskinesia: in search of a “gold standard” diagnosis]. *Vrach.* 2025; 36 (5): 31–36. DOI: 10.29296/25877305-2025-05-05 (in Russian).
10. Kamenева 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).
11. 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–e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
12. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
13. Chernykh V.B., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A. et al. [From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a Long path to diagnosis: clinical observations]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 269–275. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275 (in Russian).
14. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data from Massively Parallel Sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2)]. *Meditsinskaya genetika.* 2019; 18 (2): 3–23 DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
15. Chernukha M.Yu., Kondratyeva E.I., Domblides E.A. et al. [Airway microbial landscape in patients with primary ciliary dyskinesia – a pilot study]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (3): 351–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446 (in Russian).
16. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A. et al. Heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis.

- sis in Russia. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (23): 11674. DOI: 10.3390/ijms262311674.
17. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
 18. Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005-2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
 19. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
 20. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.

Received: January 06, 2026

Accepted for publication: March 13, 2026

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 науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Scientific Work, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (SPIN-код: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (SPIN-code: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

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); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 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); Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Чернуха Марина Юрьевна — д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (SPIN-код: 5020-3550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Marina Yu. Chernukha, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Epidemiology of Nosocomial Infections, Federal Government Budgetary Institution "National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation"; tel.: (499) 193-61-17; e-mail: chernukha@gamaleya.org (SPIN-code: 5020-3550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

Домблидес Эдвард Артурович — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государст-

венного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: domblides@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7835-8891>)

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

Рыжкова Оксана Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая Центром коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

Oxana P. Ryzhkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the Center for Collective Use "Genome", Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

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

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

Бухонин Артем Викторович — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; врач-генетик консультативно-диагностического отделения Перинатального центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа «Ноябрьская центральная городская больница» Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа; главный внештатный специалист по медицинской генетике Ямало-Ненецкого автономного округа; тел.: (499) 324-15-01, e-mail: a.v.bukhonin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6612-6695>)

Artem V. Bukhonin, Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; Medical Geneticist, Consultative and Diagnostic Department, Perinatal Center, State Budgetary Healthcare Institution "Noyabrsk Central City Hospital", Department of Health of the Yamalo-Nenetskiy Autonomous Okrug, Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Yamalo-Nenetskiy Autonomous Okrug; tel.: (499) 324-15-01, e-mail: a.v.bukhonin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6612-6695>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной диагностики отделения респираторной медицины Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Doctor of Functional Diagnostics of the Department of functional and ultrasound diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin", Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-code: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени ака-

демика Н.П. Бочкова»; председатель Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Ассоциации медицинских генетиков; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Centre for Medical Genetics; Chairman of the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Association of Medical Geneticists; Chief Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея, концепция и дизайн статьи, написание текста, координация работы авторской группы

Киян Т.А. — консультация пациентов, заполнение регистра, написание текста статьи

Авдеев С.Н. — концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Чернуха М.Ю. — разработка концепции микробиологического исследования, анализ данных

Домблидес Э.А. — дизайн бактериологических исследований, анализ данных

Рыжкова О.П. — анализ молекулярно-генетического исследования
Мержоева З.М. — направление пациентов на консультацию с подозреваемым диагнозом

Бухонин А.В. — заполнение регистра, статистический расчет, написание текста статьи

Черняк А.В. — оценка и описание результатов данных спирометрии

Куцев С.И. — подготовка раздела по генетике, утверждение окончательного варианта статьи

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

Kondratyeva E.I. — concept and design of the article, writing the text, coordinating the authors

Kyian T.A. — consulting the patients, completion of the register, writing the text of the article

Avdeev S.N. — the concept of the article, approval of the final version of the article

Chernukha M.Yu. — development of the microbiological research concept and data analysis

Domblides E.A. — design of bacteriological assays, data analysis

Ryzhkova O.P. — analysis of molecular genetic research findings

Merzhoeva Z.M. — referring patients to a consultation about the suspected diagnosis

Bukhonin A.V. — completion of the register, statistical analysis and writing the text of the article

Cherniak A.V. — assessment and description of spirometry findings

Kutsev S.I. — preparation of the section on genetics, approval of the final version of the article

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

Генотипические и фенотипические характеристики взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Казахстан

С.С.Ким¹, И.Ю.Мукатова¹, Е.Л.Амелина^{1,2} ✉, Ы.Ж.Кенжебаева³, А.С.Раманкул¹

¹ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49А

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

³ Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны: 010000, Республика Казахстан, Астана, проспект Рахымжана Кошкарбаева, 66

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — наследственное мультисистемное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением дыхательной и пищеварительной систем. В Республике Казахстан данные о взрослых пациентах с МВ ограничены, а в отсутствие национального регистра системная оценка клинко-функциональных характеристик этой когорты затруднена. **Целью** исследования являлось представление генотипических и фенотипических особенностей взрослых пациентов с МВ в Казахстане. **Материалы и методы.** Проанализированы данные взрослых (18 лет и старше) пациентов ($n = 29$) с подтвержденным диагнозом МВ из различных регионов Казахстана за 2024 г. Оценивались клинические, антропометрические, функциональные, лабораторные, микробиологические и молекулярно-генетические параметры в соответствии с протоколами Европейского регистра больных муковисцидозом (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* — ECFSPR). **Результаты.** Средний возраст пациентов составил 23,3 года, медиана возраста установления диагноза — 9 лет. Индекс массы тела был ниже целевых значений ($19,17 \text{ кг} / \text{м}^2$). Экзокринная панкреатическая недостаточность выявлена у 80 % пациентов (фекальная панкреатическая эластаза-1 $< 200 \text{ мкг} / \text{г}$), преимущественно у лиц с «тяжелыми» генотипами CFTR. Мутация F508del выявлена в 45 % аллелей. У 72,4 % пациентов определены «тяжелые» генотипы, ассоциированные с более ранней диагностикой, низкими показателями панкреатической функции и высокими уровнями хлоридов пота. Среднее значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду составило 60,7 % _{дожд.}, при этом у 35,8 % пациентов отмечалась тяжелая или очень тяжелая бронхиальная обструкция. Хроническая инфекция *Pseudomonas aeruginosa* выявлена у 69 % пациентов. Начало терапии CFTR-модуляторами у большинства больных сопровождалось снижением частоты обострений и потребности во внутривенной антибактериальной терапии. **Заключение.** Взрослые пациенты с МВ в Казахстане характеризуются поздней диагностикой, снижением нутритивного статуса и респираторной функции, а также высокой частотой обострений. Интеграция данных в ECFSPR является ключевым шагом к развитию системной помощи и оптимизации терапии МВ в Казахстане.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, генотип, фенотип, модуляторы, Европейский регистр больных муковисцидозом (ECFSPR), Казахстан.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (решение № 10, заседание № 4 от 26.04.23).

© Ким С.С. и соавт., 2026

Для цитирования: Ким С.С., Мукатова И.Ю., Амелина Е.Л., Кенжебаева Ы.Ж., Раманкул А.С. Генотипические и фенотипические характеристики взрослых пациентов с муковисцидозом в Республике Казахстан. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 208–216. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-208-216

Genotypic and phenotypic characteristics of adults with cystic fibrosis in the Republic of Kazakhstan

Saltanat S. Kim¹, Irina Yu. Mukatova¹, Elena L. Amelina^{1,2} ✉, Yryssaldy Zh. Kenzhebaeva³, Aziza S. Ramankul¹

¹ Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

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 State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city: prosp. Rakhimzhana Koshkarbayeva 66, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary multisystem disorder characterized by progressive damage to the respiratory and gastrointestinal systems. Data on adult patients with CF are limited in the Republic of Kazakhstan (RK), and the lack of a national registry makes it difficult to evaluate the clinical and functional characteristics of this population. **The aim** was to present the genotypic and phenotypic characteristics of adult patients with CF in

the RK. **Methods.** Data from 29 adult patients (18 years and older) with a confirmed diagnosis of CF from various regions of the RK for 2024 were analyzed. Clinical, anthropometric, functional, laboratory, microbiological, and molecular genetic parameters were assessed according to European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR) protocols. **Results.** The mean age of patients was 23.3 years, and the median age at diagnosis was 9 years. BMI was below the target values (19.17 kg/m²). Exocrine pancreatic insufficiency was detected in 80% of patients (fecal elastase < 200 µg/g), predominantly in those with “severe” CFTR genotypes. The F508del mutation was detected in 45% of alleles. “Severe” genotypes, associated with earlier diagnosis, low pancreatic function, and high sweat chloride levels, were identified in 72.4% of patients. The mean FEV₁ value was 60.7% predicted, with 35.8% of patients experiencing severe or very severe airflow obstruction. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was detected in 69% of patients. Initiation of CFTR modulator therapy was associated with a reduction in the exacerbation frequency and the need for intravenous antibiotic therapy in most patients. **Conclusion.** Adult patients with CF in Kazakhstan are characterized by late diagnosis, decreased nutritional status and respiratory function, and a high rate of exacerbations. Data integration into the ECFSPR is a key step toward developing systemic care and optimizing CF therapy in the country.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, genotype, phenotype, modulators, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR), Kazakhstan.

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

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was approved by the Local Bioethics Committee of Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Decision No.10, Meeting No.4, dated April 26, 2023).

© Kim S.S. et al., 2026

For citation: Kim S.S., Mukatova I.Yu., Amelina E.L., Kenzhebaeva Y.Zh., Ramankul A.S. Genotypic and phenotypic characteristics of adults with cystic fibrosis in the Republic of Kazakhstan. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 208–216 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-208-216

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, обусловленное патогенными генетическими вариантами гена *CFTR* и характеризующее прогрессирующим поражением многих органов и систем, в первую очередь — тяжелой патологией респираторного тракта и системы пищеварения. В последние годы в странах Западной Европы и Северной Америки произошел фундаментальный прорыв в диагностике и лечении МВ, превративший это некогда смертельное детское заболевание в управляемое хроническое состояние взрослых. Одним из решающих факторов этого успеха стало многолетнее ведение национальных и Европейского регистра больных муковисцидозом (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* — ECFSPR) [1]. Накопленные за десятилетия данные позволили специалистам систематизировать стандарты терапии, адекватно оценить эффективность новых методов лечения и объективно оценивать риски осложнений.

В настоящее время Республика Казахстан находится на этапе становления комплексной системы помощи больным МВ. В отсутствие национального регистра пациентов с МВ в Казахстане затруднены учет пациентов и расчет потребности в специализированной медицинской помощи пациентам этой группы. С 2023 г. клиничко-функциональные характеристики взрослых больных МВ включены в базу данных ECFSPR. Это сотрудничество с межнациональным регистром является важным шагом, позволяющим внедрить западный опыт системного мониторинга орфанных болезней.

В странах Центральной Азии, включая Казахстан, опубликованные данные о МВ ограничены, исследований с участием взрослых пациентов практически нет [2–6].

Целью данного исследования являлось представление генотипических и фенотипических характеристик взрослых больных МВ в Казахстане, полученных в соответствии со стандартами ECFSPR.

Материалы и методы

Представлены данные взрослых ($n = 29$; возраст — 18 лет и старше) пациентов с МВ из различных реги-

онов Республики Казахстан с подтвержденным диагнозом МВ согласно международным консенсусным стандартам [7]. Представлены данные за 2024 г. Проанализированы клинические, генетические, антропометрические, функциональные, микробиологические характеристики когорты.

Результаты

Взрослые пациенты ($n = 29$; мужчин — 13) с установленным диагнозом МВ наблюдаются в 10 из 20 административных единиц Казахстана (17 областей и 3 города республиканского значения) [8]. Большая часть пациентов с МВ проживают в городах Алматы ($n = 7$) и Астана ($n = 5$), в Павлодарской ($n = 4$), Туркестанской ($n = 4$), Актюбинской ($n = 3$) и Абайской ($n = 3$) областях. По одному пациенту с МВ проживают в Северно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской области, в Костанайской области и Алматинской области (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил 23,3 года ($min = 16$, $max = 45$ лет), медиана — 21 год. Средний возраст установления диагноза составил 12,07 года ($min = 0,5$, $max = 43$ года), медиана — 9 (3; 15) лет.

Следует отметить, что только у 3 (10,34 %) пациентов диагноз МВ был установлен в возрасте до 1 года, у 10 (34,48 %) — 1–7 лет, у 7 (24,14 %) — 8–12 лет, у 4 (13,8 %) пациентам — 13–18 лет; у 5 (17,2 %) пациентов диагноз МВ был верифицирован после 20 лет; у 3 пациентов с диагнозом МВ, установленным после 30 лет, выявлены «мягкие» генотипы (3849+10kbC>T/R668C, F508del/L1335P и F508del/D1152H), характеризующие преимущественно респираторной патологией [9]. У 1 пациента с мутацией D1152H, относящейся к мутациям с варьируемыми клиническими последствиями по базе CFTR2, диагноз МВ установлен на основании характерных клинических проявлений и положительного результата потового теста.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) взрослых пациентов с МВ составляет 19,17 кг / м² ($min = 15,03$, $max = 24,19$). Медиана ИМТ — 19,20 (17,58; 20,56), что ниже целевых значений 22 кг / м², рекомендованных для взрослых с МВ (рис. 2) [10, 11].

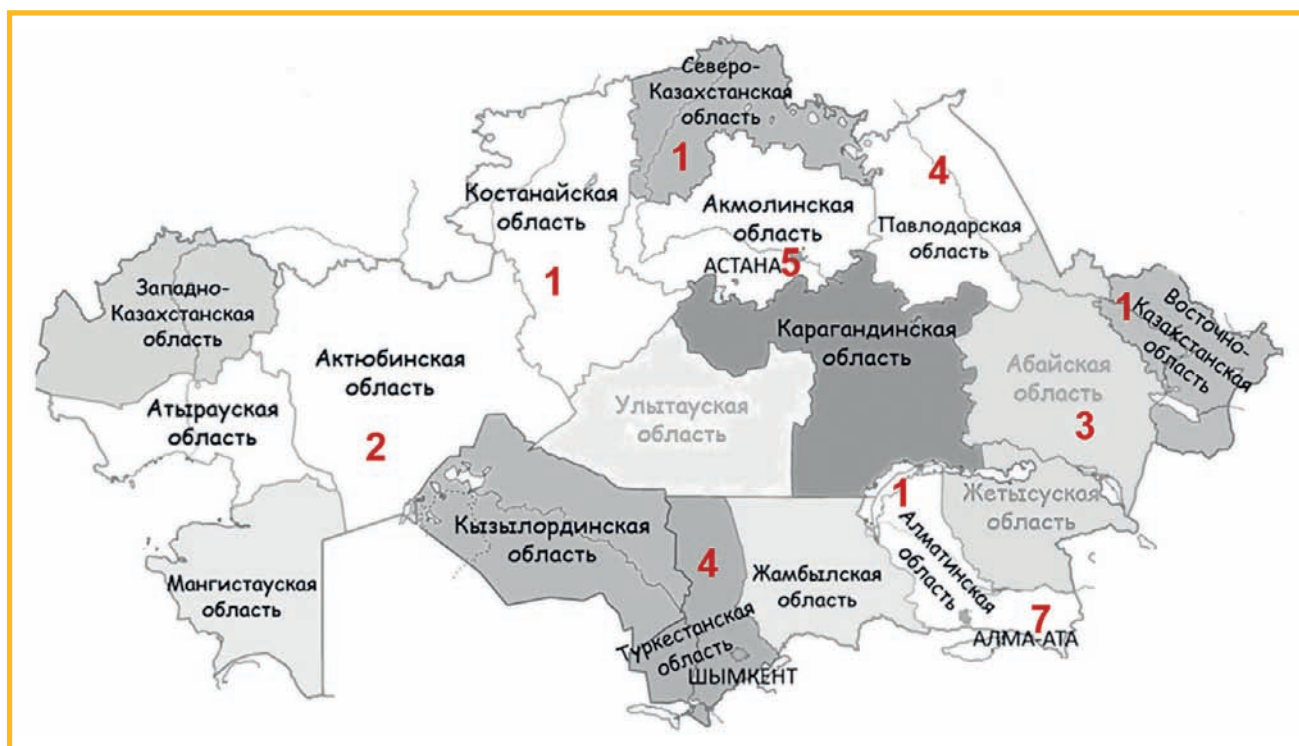


Рис. 1. Распределение взрослых пациентов с муковисцидозом по регионам Республики Казахстан

Figure 1. Distribution of adult cystic fibrosis patients by regions of the Republic of Kazakhstan

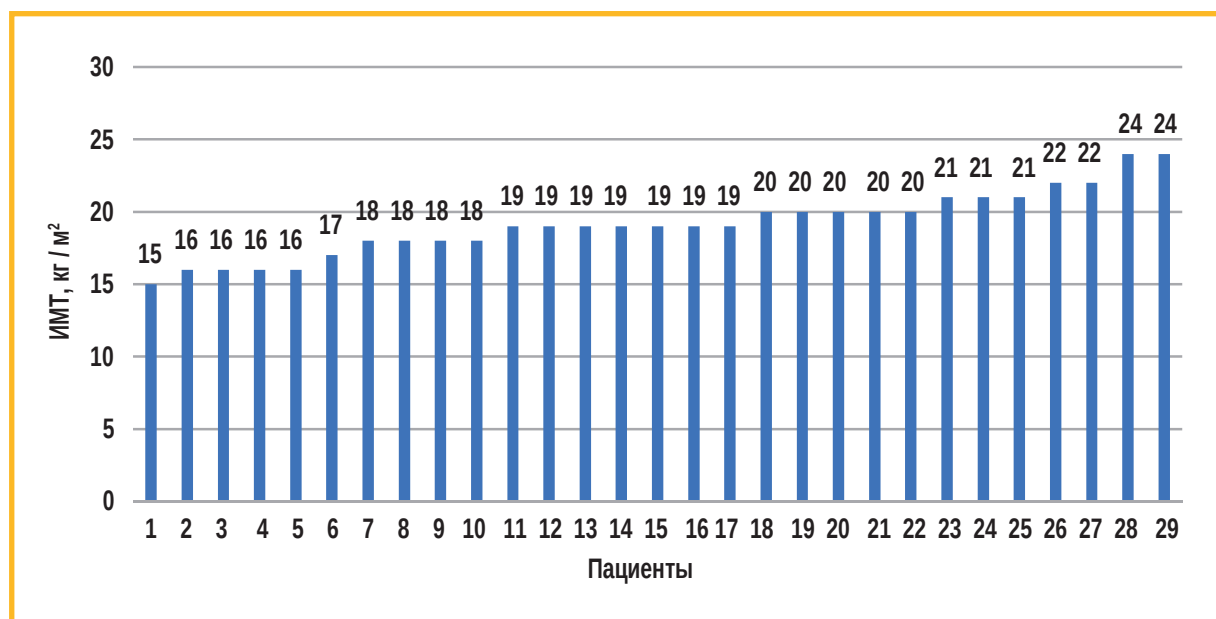


Рис. 2. Показатели индекса массы тела у взрослых пациентов ($n = 29$) с муковисцидозом

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Figure 2. Body mass index values in the adult patients ($n = 29$) with cystic fibrosis

Данные лабораторных исследований

Для анализа результатов потового теста (Нанодакт) были доступны данные 26 пациентов. Средний уровень проводимости потовой жидкости эквивалентен 65,4 ($\min - 32$, $\max - 136$) ммоль / л, медиана – 65 (53; 93) ммоль / л. У 10 (38 %) пациентов результат потового теста составил > 80 ммоль / л, у 11 (43 %) – 50–79 ммоль / л, у 5 (19 %) – < 50 ммоль / л (рис. 3).

По данным корреляционного анализа выявлена умеренная прямая связь ($r = 0,41$) между тяжелыми мутациями и уровнем хлоридов потовой жидкости; у пациентов с тяжелыми CFTR-мутациями отмечаются более высокие уровни хлоридов пота – в среднем 108,8 ммоль / л. Для «мягких» мутаций характерно более легкое клиническое течение заболевания и более низкий уровень хлоридов потовой жидкости – 65,1 ммоль / л ($p = 0,06$).

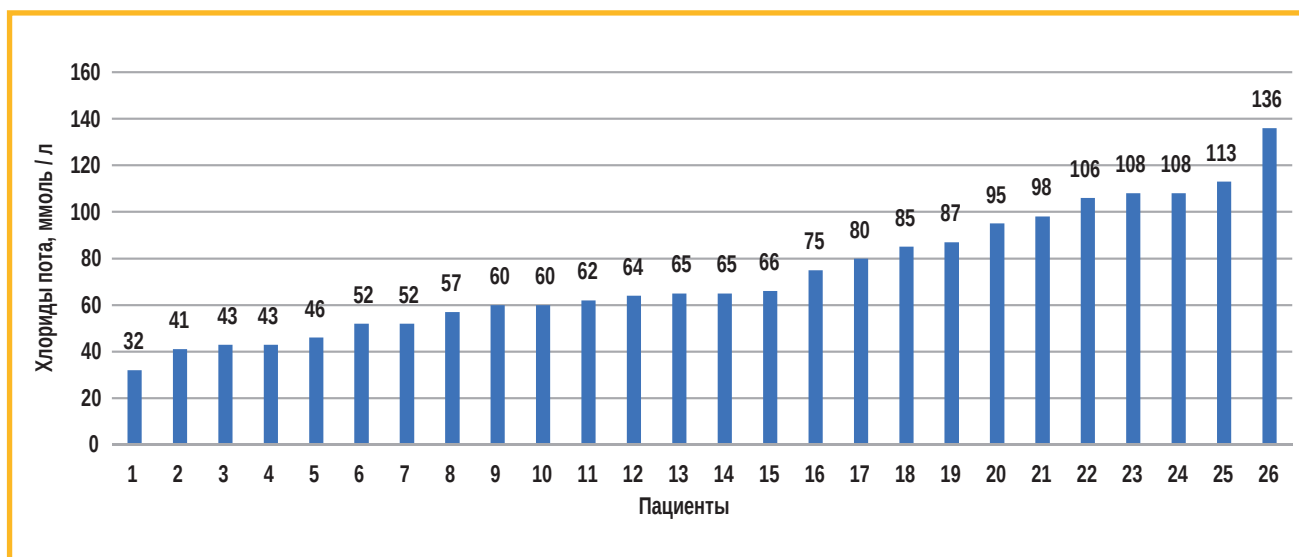


Рис. 3. Показатели хлоридов пота у взрослых пациентов ($n = 26$) с муковисцидозом (Нанодакт)

Figure 3. Sweat chloride levels in the adult patients ($n = 26$) with cystic fibrosis (Nanodact)

Проведен анализ данных исследования фекальной панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1) у взрослых пациентов с МВ. Для анализа были доступны результаты 25 пациентов. Средний уровень ПЭ-1 составил 119,13 ($\min - 0,36$, $\max - 628,33$) мкг / г. Из 25 пациентов у 20 (80 %) уровень ПЭ-1 в кале составлял < 200 мкг / г, что подтверждает экзокринную недостаточность поджелудочной железы. У 5 (20 %) пациентов отмечался уровень ПЭ-1 > 200 мкг / г. Обращает на себя внимание, что 4 из 5 пациентов с уровнем ПЭ-1 > 200 мкг / г имеют «мягкие» генотипы *CFTR* (3849+10kbC>T/R668C, 1677delTA/3849+10kbC>T, F508del/D1152H и E92K/E92K, что обуславливает относительно сохранную функцию поджелудочной железы.

Результаты молекулярно-генетического исследования были получены у всех 29 пациентов, определены генетические варианты или мутации в обоих аллелях. При анализе генотипов *CFTR* показано, что у 19 пациентов была выявлена мутация F508del, у 11 (37,9 %) пациентов в гетерозиготном состоянии, у 8 (27,6 %) — в гомозиготном состоянии. У остальных 10 (34,5 %) пациентов выявлены генотипы с другими патогенными генетическими вариантами.

Определена аллельная частота: F508del — 27 (45 %) аллелей.

Частота выявления патогенных генетических вариантов была следующей:

- 4 (6,67 %) раза — 1677delTA;
- 2 (3,33 %) раза — R1066C, 2143delT, 1898+2T>C, V392G, 2184insA, с.274G>A;
- по 1 (1,67 %) разу — 17 генетических вариантов: 3667ins4, 3849+10kbC>T, *CFTR* del2,3, G542X, H1054D, L1335P, N1303K, R668C, R792X, R553X, с.4111_4113dupGAA, D1152H, S1196X, E1371dup, L1335P (табл. 1).

У 8 (27,59 %) из 29 пациентов выявлен «мягкий» генотип *CFTR*, у 21 (72,41 %) — «тяжелый» (табл. 2).

Проведен сравнительный анализ каждого параметра между группами с «мягким» и «тяжелым» ге-

Таблица 1
Аллельная частота генетических вариантов *CFTR* у взрослых больных ($n = 29$) муковисцидозом в Республике Казахстан

Table 1
Allelic frequency of *CFTR* genetic variants in the adult patients ($n = 29$) with cystic fibrosis in the Republic of Kazakhstan

Мутация	n (%)
F508del	27 (45,00)
1677delTA	4 (6,67)
R1066C	2 (3,33)
E92K	2 (3,33)
V392G	2 (3,33)
2143delT	2 (3,33)
1898+2T>C	2 (3,33)
2184insA	2 (3,33)
G542X	1 (1,67)
3667ins4	1 (1,67)
S1196X	1 (1,67)
H1054D	1 (1,67)
3849+10kbC>T	1 (1,67)
R553X	1 (1,67)
D1152H	1 (1,67)
N1303K	1 (1,67)
с.4111_4113dupGAA	1 (1,67)
L1335P	1 (1,67)
R668C	1 (1,67)
<i>CFTR</i> del2.3	1 (1,67)
R792X	1 (1,67)
3849+10kb C>T	1 (1,67)
E1371dup	1 (1,67)

Таблица 2
«Мягкие» и «тяжелые» генотипы CFTR у взрослых
больных (n = 29) муковисцидозом в Республике
Казахстан

Table 2
“Mild” and “severe” CFTR genotypes in the adult patients
(n = 29) with cystic fibrosis in the Republic of Kazakhstan

«Мягкий»	«Тяжелый»
1677delTA/3849+10kbC>T	F508del/F508del (7)
3849+10kb C>T/R668C	F508del/N1303K
R792X/ H1054D	R1066C/c.4111_4113dupGAA
F508del/ L1335P	F508del/2143delT (2)
F508del/D1152H	F508del/1898+2T>C (2)
1677delTA/V392G (2)	F508del/G542X
E92K/E92K	F508del/1677delTA
	CFTRdele2,3/2184insA
	F508del/2184insA
	R1066C/E1371dup
	F508del/R553X
	F508del/S1196X
	F508del/3667ins4

нотипами. У лиц с «тяжелым» генотипом отмечены более низкие показатели ПЭ-1, возраст установления диагноза и более высокие показатели потового теста. Низкий уровень ПЭ-1 и высокий уровень хлоридов пота в группе с «тяжелым» генотипом связан с тем, что данный генотип характеризуется сниженной панкреатической функцией и полным блоком хлорных каналов. Пациентам в группе с «тяжелым» генотипом диагноз МВ был установлен в более раннем возрасте, вероятно, в связи с более характерной клинической

картиной в раннем детстве по сравнению с пациентами с «мягким» генотипом. Показатели, отражающие тяжесть бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)), не имели значимых отличий между группами (табл. 3).

Оценка респираторной функции (спирометрия) проведена у 28 пациентов, у 1 пациента спирометрия не проводилась в связи с тяжестью состояния. При анализе показателей спирометрии выявлены следующие результаты: среднее значение ОФВ₁ в группе составило 60,7 %_{долж.} (min – 21,1 %_{долж.}, max – 94 %_{долж.}) (рис. 4, табл. 4).

У 39,3 % пациентов отмечена умеренно выраженная бронхиальная обструкция, у 35,8 % – тяжелая и очень тяжелая, что свидетельствует о значительном нарушении бронхиальной проходимости в исследуемой когорте и может ассоциироваться с высоким риском обострений и осложнений МВ.

Проведен анализ данных сатурации гемоглобина кислородом у пациентов с МВ в Казахстане. У 31,03 % обследованных больных выявлено снижение сатурации < 90 %, что соответствует критериям гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН), при этом у 2 пациентов регистрируется крайне тяжелая гипоксемия (72 % и 87 % при дыхании комнатным воздухом), что свидетельствует о клинически значимых нарушениях газообмена в исследуемой группе.

Осложнения муковисцидоза

При анализе частоты осложнений МВ выявлено следующее:

- 2 (6,9 %) пациента страдают МВ-зависимым сахарным диабетом;
- 5 (17,2 %) – МВ-ассоциированными поражениями печени;
- 9 (31,03 %) – хронической ДН.

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей между группами «мягкого» и «тяжелого» генотипа
Table 3
Comparative analysis of average indicators between the groups with “mild” and “severe” genotypes

Показатель	«Тяжелый» генотип (n = 21)	«Мягкий» генотип (n = 8)	p
ОФВ ₁ , %	60 ± 28	72 ± 39	0,4064
ФЖЕЛ, %	68,5 ± 24,4	78,1 ± 33,8	0,827
Сатурация, %	93,2 ± 3,9	90 ± 6	0,04593
Хлориды пота, ммоль / л	106,7 ± 36,2	81,7 ± 17,5	0,01906
ПЭ, мкг / г	12,7 (4,8; 37,5)	356,7 (108,4; 506,8)	0,03096
ИМТ, кг / м ²	17,97 ± 1,98	18,43 ± 2,2	0,6151
Возраст, годы	20 (18,79; 22,83)	19,5 (18,18; 33,57)	0,2476
Возраст установления диагноза, годы	8,1 ± 6,5	20,8 ± 13,8	0,005308
Наличие СД, n (%)	2 (9,52)	0 (0)	0,5362
Инфицирование <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	13 (61,9)	7 (87,5)	0,6214
Наличие цирроза, n (%)	5 (23,8)	0 (0)	0,1304
Наличие хронической дыхательной недостаточности, n (%)	5 (23,8)	4 (50)	0,2108

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПЭ – панкреатическая эластаза; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет.

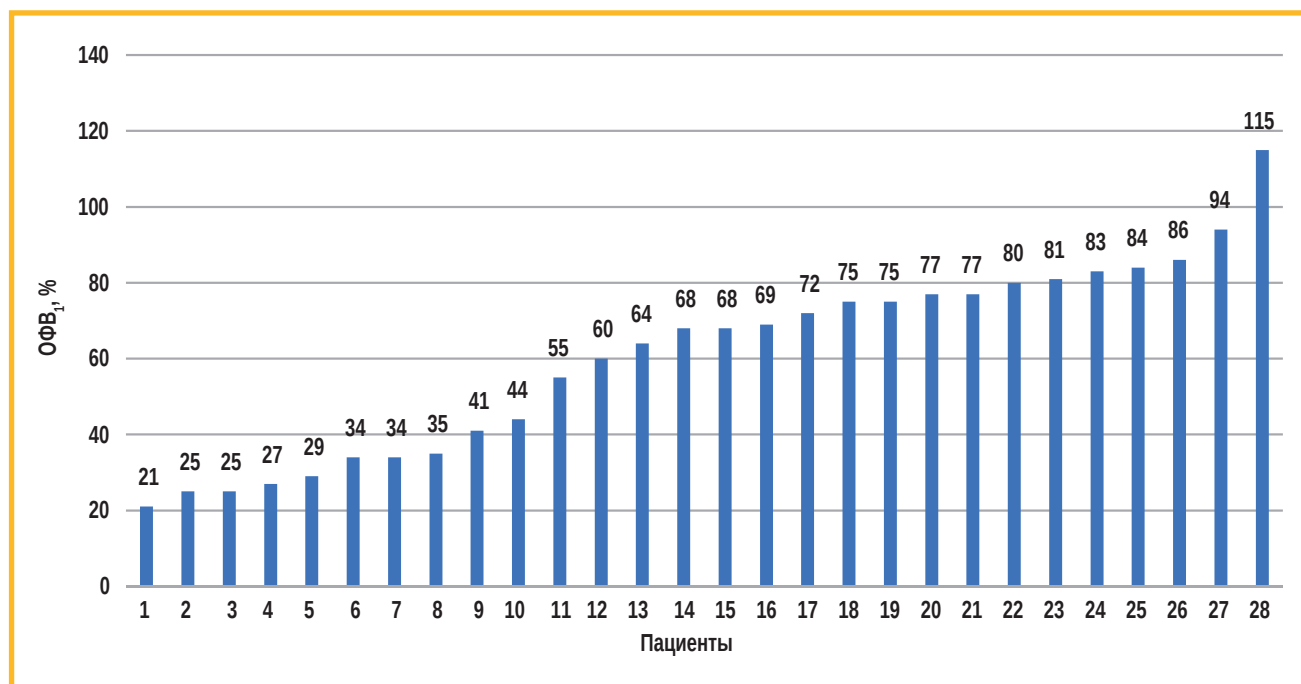


Рис. 4. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у взрослых пациентов с муковисцидозом ($n = 28$) в Республике Казахстан

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

Figure 4. Forced expiratory volume in 1 second values in the adult patients ($n = 28$) with cystic fibrosis in the Republic of Kazakhstan

Таблица 4
Степень тяжести бронхиальной обструкции
у взрослых пациентов с муковисцидозом

Table 4
Severity of bronchial obstruction in the adult patients with
cystic fibrosis

Степень обструкции	ОФВ ₁ , %	n (%)
Очень тяжелая	< 30	5 (17,9)
Тяжелая	30–49	5 (17,9)
Умеренная	50–79	11 (39,3)
Легкая / отсутствует	≥ 80	7 (25,0)
Всего		28 (100)

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

Среди поражений печени у 1 пациента выявлен цирроз печени с портальной гипертензией, у 3 — МВ-ассоциированные поражения печени с холестаазом.

У пациентов с МВ, осложненным сахарным диабетом и ассоциированным поражением печени, выявлен «тяжелый» генотип *CFTR* F508del/F508del, F508del/2143delT, F508del/c.1766+2T>C, F508del/1677delTA, F508del/2184insA.

Из 9 пациентов с осложнением в виде хронической ДН «тяжелый» генотип *CFTR* выявлен у 5 (57,1 %) (см. табл. 3).

Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с МВ характеризовался высокой распространенностью *P. aeruginosa*, выявленной у 20 (69,0 %) пациентов, метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* обнаружен у 3 (10,3 %), метициллин-резистентный *S. aureus* — у 4 (13,8 %) пациентов. *Stenotrophomonas*

maltophilia определена у 1 (3,4 %) пациента, нетуберкулезные микобактерии — у 1 (3,4 %).

Обострения муковисцидоза

По данным анализа частоты легочных обострений МВ выявлены следующие особенности:

- среднее число обострений в представленной группе пациентов составило 2,03 обострения в год ($min = 1$, $max = 6$);
- у 8 пациентов эпизодов обострений за 1 год наблюдения не зафиксировано.

Необходимо отметить, что в анализируемом 2024 г. наблюдалось значительное снижение частоты обострений в сравнении с предыдущим 2023 г., когда среднее число обострений составило 4,52 в год.

Снижение частоты обострений связано с началом приема CFTR-модуляторов у 19 пациентов. В анализируемой выборке пациентов наиболее частые обострения наблюдались при хронической респираторной инфекции *P. aeruginosa* и выраженной бронхиальной обструкции. Выявлена статистически значимая зависимость ($p = 0,054$) между наличием *P. aeruginosa* и частотой обострений.

Проведен анализ числа дней применения внутривенной антибактериальной терапии (АБТ) в год у взрослых пациентов с МВ в Казахстане. Среднее количество дней применения внутривенных антибактериальных препаратов (АБП) в год составило 16,0 при минимальном значении 0, максимальном 76, медиана — 10 дней (0; 20). У лиц, получающих внутривенную АБТ > 30 дней в году, отмечены низкий уровень ИМТ (в среднем 17,81 кг/м²) и низкие показатели функции внешнего дыхания (средний ОФВ₁ — 53,23 %).

Лечение муковисцидоза

В 2024 г. 78,8 % пациентов получали дорназу альфа, 56,0 % — бронходилататоры, 18,0 % — ингаляционные глюкокортикостероиды, 47,0 % — гипертонический раствор натрия хлорида. Внутривенная АБТ применялась у 64,7 % пациентов, пероральные АБП — у 41,2 %, ингаляционные АБП — у 62,9 %. Панкреатические ферменты получали 73,5 % пациентов, урсодезоксихолевую кислоту — 35,3 %, жирорастворимые витамины — 44,1 %. Лишь у 14,7 % пациентов регулярно проводилась физиотерапия, 19,6 % нуждались в длительной кислородотерапии.

В 2024 г. у пациентов с МВ отмечено умеренное снижение объема базисной терапии по сравнению с предыдущим периодом. Наиболее заметное уменьшение зафиксировано в частоте применения внутривенной АБТ, физиотерапии и кислородотерапии. Это отражает снижение частоты обострений и уменьшение случаев ДН. Отмечается тенденция к снижению объема медикаментозной и немедикаментозной терапии у взрослых пациентов с МВ в сравнении с предыдущими годами лечения. Эта тенденция может быть связана с началом таргетной терапии воспроизведенным трехкомпонентным CFTR-модулятором элексафактор / тезакафтор / ивакафтор (Trilexa®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Аргентина), проводимой впервые у 19 пациентов исследуемой группы. Таргетная терапия, восстанавливая функцию CFTR-белка, способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и росту респираторной функции [12, 13]. Следует отметить, что патогенетическое лечение в условиях реальной клинической практики сопровождалось вынужденным снижением дозы до ½ на период 2–4 мес. и вынужденным перерывом в терапии у 7 пациентов на 2 мес. в связи с отсутствием препарата. Патогенетическая терапия проводилась вместе с базисной терапией, что соответствует международным клиническим рекомендациям [7].

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой первое систематизированное описание клинко-функциональных, лабораторных и молекулярно-генетических особенностей взрослых пациентов с МВ в Казахстане. Согласно полученным данным продемонстрированы выраженные отличия национальной когорты от популяций взрослых людей с МВ в странах Европы, что, вероятно, обусловлено отсутствием специализированных центров МВ, неонатального скрининга на МВ, поздней диагностикой и ограниченным доступом к высокоэффективной патогенетической терапии.

Одной из ключевых особенностей исследуемой группы является поздний возраст верификации диагноза, медиана которого составила 9 лет, что существенно превышает аналогичный показатель Европейского регистра (< 1 года) [11]. Это закономерно отражается на фенотипе взрослых пациентов и сопровождается более высокой частотой респиратор-

ных обострений и осложнений течения МВ. Поздняя диагностика приводит к формированию необратимых структурных изменений в легких и хронической ДН в молодом возрасте.

Нутритивный статус пациентов характеризовался снижением ИМТ: медиана ИМТ составила 19,2 кг / м², что ниже целевых значений 22–23 кг / м², рекомендованных для взрослых пациентов с МВ, и заметно уступает данным Европейского регистра [11]. Дефицит массы тела и белково-энергетическая недостаточность у взрослых пациентов с МВ традиционно ассоциируются с более быстрым снижением функции легких, повышенной частотой инфекционных обострений и худшим прогнозом, что подтверждается и результатами настоящего исследования.

Высокая доля пациентов со сниженным уровнем фекальной ПЭ-1 свидетельствует о преобладании экзокринной панкреатической недостаточности у пациентов с «тяжелым» генотипом *CFTR*. Обнаруженная связь между типом мутаций и степенью нарушения панкреатической функции соответствует данным международных исследований, при этом подчеркивается значимость генотипирования для прогноза течения болезни и планирования мероприятий по нутритивной поддержке пациентов.

Функциональное состояние дыхательной системы у обследованных пациентов характеризовалось деградацией респираторной функции со значительными обструктивными изменениями и ДН у 30 % обследованных пациентов. В казахстанской когорте пациентов отмечается более тяжелое поражение бронхолегочной системы по сравнению с данными Европейского регистра, что, вероятно, связано с поздней диагностикой и, как следствие, длительным неконтролируемым течением заболевания, отсутствием своевременной специализированной терапии.

Микробиологический профиль взрослых пациентов с МВ в Казахстане характеризуется высокой частотой хронического инфицирования *P. aeruginosa* и метициллин-резистентным *S. aureus* по сравнению с данными Европейского регистра пациентов с МВ, что может быть связано с недостаточно эффективной изоляцией пациентов друг от друга и работе по предотвращению перекрестного инфицирования в предыдущие годы.

Частота легочных обострений, потребность во внутривенной АБТ находятся в тесной взаимосвязи с показателями легочной функции и нутритивного статуса. Благодаря полученным результатам подтверждена потенциальная клиническая эффективность тройной патогенетической терапии в снижении объема симптоматического лечения у пациентов с МВ.

В Казахстане отмечается гиподиагностика и поздняя диагностика МВ, что обусловлено отсутствием неонатального скрининга, недостаточной информированностью медицинских работников.

Ограничения исследования: небольшой объем выборки, учет данных только взрослых пациентов не позволяют делать общие выводы о клинко-функциональных особенностях всей популяции больных МВ в Казахстане.

Заключение

Доля взрослых больных МВ в Республике Казахстан невелика, их клинический статус характеризуется поздней диагностикой, значительным снижением функции легких и нутритивного статуса, высокой частотой инфекции *P. aeruginosa*, легочных и внелегочных осложнений. Необходимы дополнительные усилия для улучшения программы диагностики и лечения МВ в стране.

Проведенная молекулярно-генетическая диагностика всех взрослых людей с МВ в Казахстане позволяет инициировать патогенетическую терапию у этой группы пациентов.

Участие в работе Европейского регистра больных МВ (ECFSР) является важным шагом на пути становления комплексной системы помощи больным МВ.

Литература

- European Cystic Fibrosis Society (ECFS). European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSР). Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
- Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A.S. 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.
- Kim S., Mukatova I., Amelina E., Serikova A.S. P095 First results of dual targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S96. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.113.
- Mukatova I., Amelina E., Kim S., Syzdykova A. P396 Characteristics of adults with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025. 24 (Suppl. 1): S194–S195. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.1280.
- Marshallkina 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 zdavookhranenie.* 2024; 26 (4): 7–14. Available at: <https://newjournal.ssmu.kz/index.php/journalssmu/article/view/173/481>
- Amelina E., Mukatova i., Kim S., Ramankul A. P009 CFTR gene variants in the group of adult cystic fibrosis patients in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibrosis.* 2025; 24 (Suppl. 1): S69. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.028.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–117. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Административно-территориальные единицы Республики Казахстан. 2025. Доступно на: [https://stat.gov.kz/upload/iblock/44e/hro69xa2h-wk6b3cq1o6bqakgsj9vik04/%D0%92-18-14-%D0%93\(%D1%80%D1%83%D1%81\).pdf](https://stat.gov.kz/upload/iblock/44e/hro69xa2h-wk6b3cq1o6bqakgsj9vik04/%D0%92-18-14-%D0%93(%D1%80%D1%83%D1%81).pdf)
- Duguépéroux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC→T and 2789+5G→A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 468–473. DOI: 10.1183/09031936.05.10100004.
- Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
- Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. ECFSР annual report 2022. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSР_20240603.pdf
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevěný J. et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for cystic fibrosis with a Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Cipolli M., Thorat T., Pafundi P.C. et al. Real-world impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Italy: a retrospective study from a Cystic Fibrosis Center. *Pulm. Ther.* 2025. DOI: 10.1007/s41030-025-00334-x.

Поступила: 19.01.26
Принята к печати: 03.03.26

References

- European Cystic Fibrosis Society (ECFS). European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSР). Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
- Mukatova I., Amelina E., Kim S., Serikova A.S. 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.
- Kim S., Mukatova I., Amelina E., Serikova A.S. P095 First results of dual targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025; 24 (Suppl. 1): S96. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.113.
- Mukatova I., Amelina E., Kim S., Syzdykova A. P396 Characteristics of adults with cystic fibrosis in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibros.* 2025. 24 (Suppl. 1): S194–S195. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.1280.
- Marshallkina 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 zdavookhranenie.* 2024; 26 (4): 7–14. Available at: <https://newjournal.ssmu.kz/index.php/journalssmu/article/view/173/481>
- Amelina E., Mukatova i., Kim S., Ramankul A. P009 CFTR gene variants in the group of adult cystic fibrosis patients in Kazakhstan. *J. Cyst. Fibrosis.* 2025; 24 (Suppl. 1): S69. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.028.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–117. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan. [Administrative-territorial units of the Republic of Kazakhstan. 2025]. Available at: [https://stat.gov.kz/upload/iblock/44e/hro69xa2h-wk6b3cq1o6bqakgsj9vik04/%D0%92-18-14-%D0%93\(%D1%80%D1%83%D1%81\).pdf](https://stat.gov.kz/upload/iblock/44e/hro69xa2h-wk6b3cq1o6bqakgsj9vik04/%D0%92-18-14-%D0%93(%D1%80%D1%83%D1%81).pdf) (in Russian).
- Duguépéroux I., De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC→T and 2789+5G→A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 468–473. DOI: 10.1183/09031936.05.10100004.
- Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESP-GHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
- Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. et al. ECFSР annual report 2022. 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSР_20240603.pdf
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevěný J. et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for cystic fibrosis with a Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Cipolli M., Thorat T., Pafundi P.C. et al. Real-world impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Italy: a retrospective study from a Cystic Fibrosis Center. *Pulm. Ther.* 2025. DOI: 10.1007/s41030-025-00334-x.

Received: January 19, 2026
Accepted for publication: March 03, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Ким Салтанат Сулейменовна — врач-пульмонолог, магистр медицины, кафедра внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (778) 787-52-47; e-mail: kimsaltanat1990@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5057-106X>)

Saltanat S. Kim, Pulmonologist, Master of Medicine, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (778) 787-52-47; e-mail: kimsaltanat1990@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5057-106X>)

Мукатова Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Irina Yu. Mukatova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (701) 535-9679; e-mail: irinamukatova24@gmail.com (SPIN-код: 7960-0093; Scopus Author ID: 57221914378; Web of Science Researcher ID: ABB-8448-2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5804-8643>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; аффилированный профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Affiliated Professor, Not Joint Stock Company “Astana Medical University”;

tel.: (701) 535-96-79; e-mail: eamelina@mail.ru (SPIN: 6341-4662; Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Кенжебаева Ырысалды Жаксылыковна — врач-пульмонолог, исполняющая обязанности заведующей отделением пульмонологии Государственного коммунального предприятия на праве хозяйственного ведения «Многопрофильная городская больница № 1» акимата города Астаны; тел.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Yrysaldy Zh. Kenzhebayeva, Pulmonologist, Acting Head of the Pulmonology Department State-Owned Enterprise on Economic Management “Multidisciplinary City Hospital No.1” Akimat of Astana city; tel.: (747) 850-86-76; e-mail: ykenzebaeva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9314-2473>)

Раманкул Азиза Садуакасовна — врач-пульмонолог, магистрант 2-го года кафедры внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (775) 774-21-21, e-mail: aziza93brs93@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-700X>)

Aziza S. Ramankul, Pulmonologist, 2nd-year Master's Student, Department of Internal Medicine No.3, Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (775) 774-21-21, e-mail: aziza93brs93@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-700X>)

Участие авторов

Ким С.С. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, существенный вклад в написание статьи, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Мукатова И.Ю. — идея статьи, существенный вклад в получение данных, интерпретацию полученного материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Амелина Е.Л. — идея статьи, существенный вклад в концепцию исследования, формализация задачи, анализ данных, интерпретацию результатов и написание статьи, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Кенжебаева Ы.Ж. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Раманкул А.С. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

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

Authors Contribution

Kim S.S. — made a substantial contribution to data acquisition, analysis, and interpretation of the results; made a significant contribution to manuscript writing, revision, and approved the final version of the manuscript

Mukatova I.Yu. — contributed to the study concept, made a substantial contribution to data acquisition and interpretation, critically revised the manuscript to enhance its scientific value, and approved the final version of the manuscript

Amelina E.L. — contributed to the study concept and design, formalization of research objectives, data analysis and interpretation, manuscript writing, made substantial revisions, and approved the final version of the manuscript

Kenzhebayeva Y.Zh. — made a substantial contribution to data acquisition and interpretation, revised the manuscript to improve its scientific value, and approved the final version of the manuscript

Ramankul A.S. — made a substantial contribution to data acquisition and interpretation, revised the manuscript to improve its scientific value, and approved the final version of the manuscript

All authors made significant contributions to the data analysis and creation of the manuscript, read and approved the final version prior to publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.

Эффективность и безопасность терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при муковисцидозе после 36 месяцев терапии

Е.И.Кондратьева¹, А.Ю.Воронкова¹, С.А.Красовский^{1,2}, Т.А.Степаненко³, Ю.В.Горинова⁴,
Д.Ф.Сергиенко⁵, Ю.Л.Мельяновская¹ ✉, О.В.Кондратенко⁶, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

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

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

⁴ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, Чапаевская, 89

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутациями в гене *CFTR*. CFTR-модуляторы — это комплекс потенциатора и корректоров белка CFTR, улучшающих работу хлорного канала. В настоящее время наибольшую эффективность продемонстрировал препарат таргетной терапии — комбинация элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ). В то же время данные о долговременной эффективности и безопасности тройной комбинированной терапии в реальной клинической практике в Российской Федерации ограничены. **Целью** исследования являлось проведение анализа эффективности и безопасности терапии трехкомпонентным препаратом ЭТИ на основе данных регистра пациентов с МВ Российской Федерации в течение 36 мес. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование на основе данных Регистра в блоке «Таргетная терапия» за 2021–2024 гг. В исследование были включены пациенты ($n = 900$) с МВ в возрасте старше 6 лет, получающие тройную таргетную терапию препаратом ЭТИ. В качестве критериев эффективности терапии оценивались показатели потового теста, антропометрические данные (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в абсолютных (л) и относительных (%_{доля}) значениях), на старте терапии и в течение 3 лет. Исследование представлено в парах наблюдений — в качестве критериев безопасности терапии оценивались показатели концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ, ед. / л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, ед. / л), билирубина общего (мкмоль / л), систолического и диастолического артериального давления в течение 3 лет применения терапии. **Результаты.** При сравнении показателей потового теста, ОФВ₁ и ФЖЕЛ, ИМТ на старте терапии, через 1, 2 и 3 года было выявлено значимое снижение показателей потовой пробы, улучшение антропометрических данных (ИМТ), увеличение абсолютных и относительных показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ₁) в течение 1-го года терапии и стабилизация показателей на протяжении 2-го и 3-го года терапии. Профиль безопасности препарата ЭТИ характеризовался стабильными медианными значениями АЛТ, АСТ и общего билирубина в пределах референсных значений при трехлетнем наблюдении. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы в 9,4 % случаев на старте терапии. Через 3 года терапии НР были редкими и больше относились к ментальной сфере. **Заключение.** У пациентов с МВ, получавших трехкомпонентную терапию ЭТИ, показана существенная положительная динамика основных показателей здоровья по сравнению со стартовыми, которые у них были отмечены при получении только базисной терапии. Показана стойкая эффективность и безопасность комбинации ЭТИ при длительном применении в течение 3 лет.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, таргетная терапия, элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ), эффективность таргетной терапии, безопасность таргетной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

Этическая экспертиза. Участники исследования или их законные представители (если возраст участников моложе 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2026

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Степаненко Т.А., Горинова Ю.В., Сергиенко Д.Ф., Мельяновская Ю.Л., Кондратенко О.В., Куцев С.И. Эффективность и безопасность терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор при муковисцидозе после 36 месяцев терапии. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 217–227. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-217-227

Efficacy and safety of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis after 36 months of therapy

Elena I. Kondratyeva¹, Anna Yu. Voronkova¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1, 2}, Tatiana A. Stepanenko³, Yulia V. Gorinova⁴, Diana F. Sergienko⁵, Yuliya L. Melyanovskaya¹ ✉, Olga V. Kondratenko⁶, Sergey I. Kutsev¹

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, 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 Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "City Multidisciplinary Hospital No.2": Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia

⁴ Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prosp. 2, build. 1, Moscow, 119296, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Bakinskaya 121, Astrakhan, 414000, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by mutations in the *CFTR* gene. CFTR modulators are a complex of CFTR protein potentiators and correctors that improve chloride channel function. Currently, the most effective targeted therapy drug is the combination of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI). However, data on the long-term efficacy and safety of triple combination therapy in real-world clinical practice in the Russian Federation are limited. **The aim** is to analyze the efficacy and safety of therapy with the three-component ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor based on data from the registry of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 36 months. **Methods.** A retrospective study was conducted using data from the Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry in the Targeted Therapy section for 2021 – 2024. The study included 900 patients over 6 years old with cystic fibrosis receiving triple targeted therapy with ETI. The following criteria were assessed for the effectiveness of therapy: sweat test, anthropometric data (weight, height, BMI), lung function parameters (FVC and FEV₁ in absolute (L) and relative (% predicted) values), at the start of therapy and over 3 years. The following safety criteria were assessed in pairwise comparisons: ALT (U/L), AST (U/L), total bilirubin (μmol/L), systolic and diastolic blood pressure during 3 years of therapy. **Results.** Comparison of the sweat test results, FEV₁ and FVC, BMI at the start of therapy, after one year, 2 years and 3 years showed a significant decrease in sweat test results, an improvement in anthropometric data (BMI), an increase in absolute and relative indicators of respiratory function (FVC, FEV₁) during the first year of therapy, and stabilization of indicators on during the second and third years of therapy. The safety profile of ETI was characterized by stable median values of ALT, AST, and total bilirubin within the reference values at three-year follow-up. Adverse reactions were reported in 9.4% of cases at the start of therapy. After three years of therapy, the adverse reactions were rare and more related to the mental sphere. **Conclusion.** Patients with cystic fibrosis who received three-component ETI therapy showed significant improvement of basic health indicators compared to the initial ones they had while receiving only basic therapy. The long-term efficacy and safety of the ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination has been demonstrated for three years.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, targeted therapy, ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ETI, effectiveness of targeted therapy, safety of targeted therapy.

Conflict of interests. The authors stated that there was no conflict of interest.

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

Ethical review. The study participants or their legal representatives (if the age of the participants was less than 15 years old) signed a voluntary informed consent.

© Kondratyeva E.I. et al., 2026

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Krasovskiy S.A., Stepanenko T.A., Gorinova Yu.V., Sergienko D.F., Melyanovskaya Yu.L., Kondratenko O.V., Kutsev S.I. Efficacy and safety of ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis after 36 months of therapy. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 217–227 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-217-227

CFTR-модуляторы — это низкомолекулярные терапевтические препараты, направленные на коррекцию основного дефекта при муковисцидозе (МВ) за счет улучшения синтеза, созревания и функции CFTR-белка [1, 2]. Внедрение данной группы препаратов стало принципиальным шагом в лечении МВ, при этом продемонстрированы значимое улучшение легочных и внелегочных показателей, снижение частоты обострений и госпитализаций, замедление прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни пациентов [3, 4].

Наиболее эффективной на сегодняшний день у пациентов, гетерозиготных по F508del и вариантам *CFTR* с минимальной функцией, а также гомози-

готных по F508del, является тройная комбинированная терапия, включающая 2 корректора (элексакафтор, тезакафтор) и потенциатор (ивакафтор) [5, 6]. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют об устойчивом снижении концентрации хлоридов пота, улучшении функции дыхания, нутритивного статуса. Данные о долговременной эффективности и безопасности тройной комбинированной терапии, особенно в популяции детей и подростков, ограничены. Российский регистр пациентов с МВ предоставляет уникальную возможность оценки результатов терапии CFTR-модуляторами на российской когорте пациентов в долгосрочной перспективе.

Целью исследования являлось проведение анализа эффективности и безопасности терапии трехкомпонентным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) на основе данных регистра пациентов с МВ Российской Федерации в течение 36 мес.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с МВ ($n = 900$: 464 (51,6 %) — женского, 436 (48,4 %) мужского пола; возраст — 6–17 лет), получающие ЭТИ. Все дети в течение 3 лет получали оригинальный препарат.

Медиана (Me (Q1; Q3)) возраста пациентов на старте терапии составила 11,1 (8,1; 14,5) года.

В качестве критериев эффективности терапии оценивались показатели потового теста — измерение методом проводимости (ммоль / л), антропометрические данные (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), показатели функции внешнего дыхания (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в абсолютных (л) и относительных (%_{долж.}) значениях на старте терапии и в течение 3 лет применения ЭТИ [7].

В качестве критериев безопасности терапии оценивались показатели концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ, ед. / л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, ед. / л), билирубина общего (мкмоль / л), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) в течение 3 лет применения терапии.

Исследование проводилось на старте терапии, через 1 (12 мес.), 2 (24 мес.) и 3 (36 мес.) года.

Дизайн исследования — ретроспективный.

Критерии включения:

- диагноз МВ;
- возраст старше 6 лет;
- наличие показателей в регистре не менее чем в 2 точках;
- подписание информированного согласия о внесении данных в регистр.

Формат регистра соответствует Европейскому регистру (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (дата обращения: 22.12.25)) [8]. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и форма добровольного информированного согласия одобрены 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». При переходе на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями также было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» 21.02.21 (протокол № 1 / 2). Оператором персональных данных регистра является Акционерное общество «Астон Консалтинг» [9].

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использо-

ванием R и программы IBM SPSS *Statistics* 25 (IBM, США). Для характеристики групп были использованы методы описательной статистики. Описательная статистика для численных переменных включала в себя число непропущенных значений (N); минимальное значение (min); максимальное значение (max); арифметическое среднее (M); стандартное отклонение (SD); 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для среднего; медиана (Me); 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Для всех категориальных переменных представлены абсолютные частоты в формате n / N и проценты (на основании имеющегося размера выборки). Для сравнения независимых групп по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Связанные совокупности (анализ «до — после», пациенты, у которых были результаты до и после — пары наблюдений) оценивались с применением критерия Уилкоксона. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Замещение отсутствующих данных не проводилось.

Результаты

Эффективность CFTR-модулятора ЭТИ по динамике потового теста в течение 3 лет терапии представлена в парах наблюдений. Через 1 год терапии были выявлены значимое снижение показателей потового теста (Me (Q1; Q3), ммоль / л) и сохранение полученных результатов в течение всего периода наблюдения (табл. 1, рис 1).

Динамика показателей функции внешнего дыхания (Me (Q1; Q3) ОФВ₁, ФЖЕЛ) в абсолютных (л) и относительных (%_{долж.}) значениях при применении трехкомпонентной терапии CFTR-модулятором ЭТИ на старте и через 3 года терапии представлена в табл. 2 и рис 2.

Показана значимая разница в абсолютных значениях ФЖЕЛ при сравнении во всех временных периодах с показателями на старте терапии — значения ФЖЕЛ (л) были лучше через 1, 2 и 3 года ($p < 0,0001$).

При сравнении ФЖЕЛ (л) во временные периоды после 1-го года терапии выявлено отличие показателей между собой — 1 год / 2 года, 1 год / 3 года ($p < 0,0001$), 2 года / 3 года ($p = 0,003$).

Показатели ОФВ₁ (л) также различались ($p < 0,0001$), за исключением показателей на 2-м году при сравнении с ОФВ₁ (л) через 3 года терапии ($p = 0,14$).

Относительные значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ (%_{долж.}) имели отличия лишь при сравнении показателей через 1, 2 и 3 года со значениями на старте терапии ($p < 0,0001$). Наибольшая разница относительных значений отмечена через 3 года терапии по сравнению со стартовыми значениями:

- ФЖЕЛ — Me (Q1; Q3) на старте — 82,15 (69,17; 94,25), через 3 года — 95,5 (82,25; 103,52) ($p < 0,0001$);
- ОФВ₁ — Me (Q1; Q3) на старте — 75 (59,55; 93,77), через 3 года — 90,5 (77,25; 104) %_{долж.} ($p < 0,0001$).

Таблица 1
Динамика показателей потового теста (*Me (Q1; Q3)*, ммоль / л) в течение всего периода наблюдения (*n* – число пар наблюдений*)

Table 1
Sweat test parameters (Me (Q1; Q3) (mmol/l) throughout the observation period (n – number of pairs)*

Время	N_пар	Me	Q1	Q3	Min	Max	p
Старт	–	114	100	123	40	–	< 0,0001
1 год	330	63	50	78,75	24	167	
Старт	–	112,5	101	122	54	150	< 0,0001
2 года	100	64,5	52,75	77	30	160	
Старт	–	120,5	102,75	131	54	148	0,0003
3 года	18	65	57	80,75	43	92	

Примечание: показатели статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона; * – число пар указано до (каждая точка) / после (3 года).

Note: Statistical significance is at $p < 0.05$ using the Wilcoxon test; *, The number of pairs is before (each point)/after (3 years).

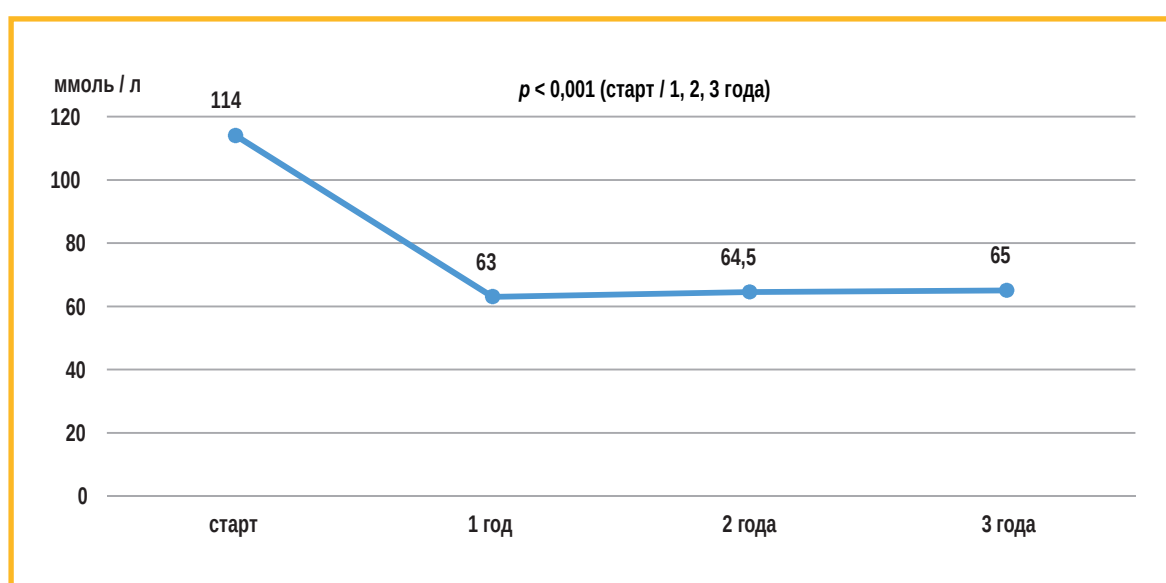


Рис. 1. Динамика показателей потового теста (*Me*, ммоль / л) в течение 3 лет наблюдения на терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор

Примечание: показатели статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона.

Figure 1. Sweat test results (IU, mmol/L) over three years of observation during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy

Note: Statistical significance is at $p < 0.05$ according to the Wilcoxon test.

На рис. 2 показана динамика медианы (*Me*) относительных значений (%_{долж.}) ФЖЕЛ и ОФВ₁ за 3 года наблюдения. Достигнутое улучшение результатов измерения ФЖЕЛ и ОФВ₁ на 1-м году терапии ЭТИ оставались стабильным в течение 3 лет приема препарата.

Проанализированы показатели ИМТ (кг / м²) в парах пациентов (*n*). Сравнивались показатели у одного и того же пациента с учетом парных сравнений, анализировались абсолютные значения, а не перцентили ИМТ. При сравнении в динамике через 3 года терапии выявлено улучшение показателей ИМТ (табл. 3).

Показано стойкое улучшение ИМТ в течение всего периода наблюдения. Данные, достигнутые за 1-й год терапии, продолжали улучшаться с каждым последующим годом ($p < 0,0001$).

Безопасность терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации в течение 3 лет наблюдения

Анализировались основные показатели безопасности применения CFTR-модуляторов – биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, билирубин общий (мкмоль / л), САД и ДАД).

Динамика показателей функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин общий) в течение 3-летнего периода наблюдения представлена в табл. 4. По результатам анализа функции печени по концентрации АЛТ (ед. / л) показана разница между уровнем АЛТ через 1 год и 2 года терапии ($p = 0,002$) и через 2 года по сравнению с 3-м годом терапии ($p = 0,02$). Также продемонстрировано снижение показателей

Таблица 2

Динамика показателей форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в абсолютных (л) и относительных (%_{доп.ж.}) значениях в течение всего периода наблюдения (n – число пар*)

Table 2

Forced vital capacity of the lungs and forced expiratory volume in 1 second in absolute (L) and relative (% expected) values throughout the observation period (n – number of pairs*)

Время	N_пар	Me	Q1	Q3	Min	Max	p
ФЖЕЛ, л							
Старт	427	2,1	1,7	3	1,1	5,9	
1 год		2,7	2,1	3,6	1,1	7,4	< 0,0001
Старт	163	2,1	1,7	2,9	1,1	5,5	
2 года		3,1	2,4	3,7	1,1	6,2	< 0,0001
Старт	48	2,1	1,775	2,525	1,1	4,1	
3 года		3,1	2,475	3,9	1,4	5,6	< 0,0001
1 год	181	2,7	2,1	3,2	1,1	7,4	
2 года		2,9	2,3	3,5	1,1	5,4	< 0,0001
1 год	59	2,7	2,1	3,2	1,1	5,3	
3 года		3,1	2,5	3,75	1,4	5,6	< 0,0001
2 года	43	3,2	2,7	3,55	1,1	4,6	
3 года		3,3	2,85	3,95	1,4	4,9	0,003
ФЖЕЛ, % _{допж.}							
Старт	485	88	74	100,6	28	150	
1 год		97	86	108	29	150	< 0,0001
Старт	185	88	73,6	101	13	141,5	
2 года		99,7	85	108,7	34	150	< 0,0001
Старт	50	82,15	69,175	94,25	13	125	
3 года		95,5	82,25	103,525	41	114	< 0,0001
1год	197	97	85	107,9	39	150	
2года		97	84	106,7	34	150	0,43
1 год	64	89,35	76	106	48	125	
3 года		93,5	80,125	105	41	127,3	0,48
2 года	45	96,6	77	103	48,8	120	
3 года		96	79	106	41	127,3	0,47
ОФВ, ₁ л							
Старт	414	1,9	1,5	2,6	1,1	5,2	
1 год		2,4	1,9	3,1	1,2	6,4	< 0,0001
Старт	158	1,9	1,6	2,4	1,1	4,9	
2 года		2,7	2,2	3,3	1,3	5,8	< 0,0001
Старт	43	1,7	1,4	2,1	1,1	3,2	
3 года		2,7	2,15	3,25	1,3	4,4	< 0,0001
1 год	180	2,4	1,9	2,9	1,1	6,4	
2 года		2,6	2,1	3,1	1,3	4,6	< 0,0001
1 год	56	2,45	1,9	2,9	1,2	4	
3 года		2,7	2,2	3	1,3	4,4	< 0,0001
2 года	42	2,75	2,3	3	1,3	4,2	
3 года		2,8	2,3	3,075	1,3	4,4	0,14
ОФВ, ₁ % _{допж.}							
Старт	497	86	72	101,6	15	145,6	
1 год		99	85,6	111	27	150	< 0,0001
Старт	195	86	71	102	15	144,7	
2 года		101	89	111,5	27,2	150	< 0,0001
Старт	50	75	59,55	93,775	15	126	
3 года		90,5	77,25	104	25	128	< 0,0001
1 год	209	100	85	111	28	150	
2 года		100	87	111	27,2	150	0,55
1 год	64	90,5	76,75	109,15	27	127	
3 года		89,85	77	107,1	25	128	0,92
2 года	45	91,2	76,9	105	27,2	132	
3 года		91	77	108	25	128	0,63

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; * – число пар указано до (каждая точка) / после (3 года).

Note: *, The number of pairs is before (each point)/after (3 years).

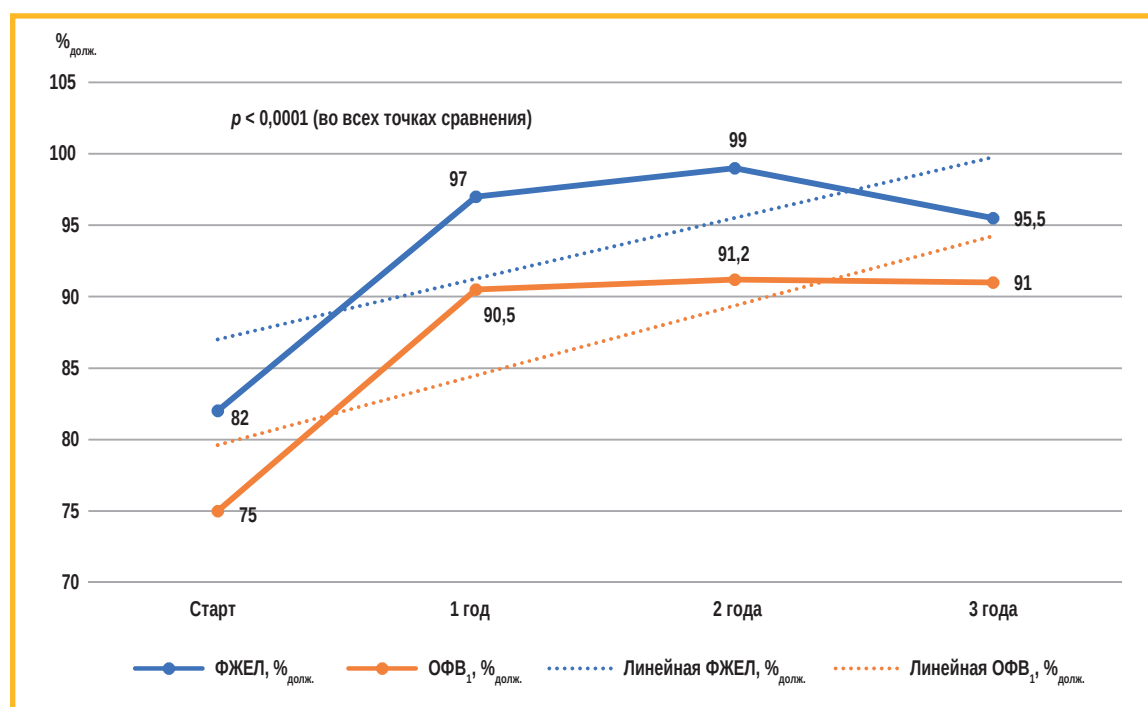


Рис. 2. Динамика форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (%_{долж.}) в парах пациентов в течение 3 лет терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; значения статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона.

Figure 2. Forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second (%_{expected}) in pairs of patients during 3 years of therapy with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Note: Statistical significance is at $p < 0.05$ according to the Wilcoxon test.

Таблица 3
Динамика индекса массы тела ($\text{кг} / \text{м}^2$) у пациентов, получающих препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, в течение всего периода наблюдения (n – число пар*)

Table 3
Body mass index (kg / m^2) of patients receiving ellexacaftor / tezacaftor / ivacaftor throughout the observation period (n – number of pairs*)

Визит	n	ИМТ					
Время	N_пар	Me	Q1	Q3	Min	Max	p
Старт	563	16,12	14,61	18,21	8,88	24,61	$< 0,0001$
1 год		17,63	15,505	19,59	11,7	28,96	
Старт	227	16,22	14,75	18,04	11,69	30,11	$< 0,0001$
2 года		18,26	16,42	20,14	10,56	31,83	
Старт	55	16,16	14,285	17,38	11,97	24,45	$< 0,0001$
3 года		18,58	16,615	21,045	13,11	28,95	
1 год	232	17,945	15,725	19,98	12,05	25,91	$< 0,0001$
2 года		18,385	16,4475	20,43	10,56	28,72	
1 год	55	16,16	14,285	17,38	11,97	24,45	$< 0,0001$
3 года		18,58	16,615	21,045	13,11	28,95	
2 года	49	19,05	17,22	20,83	14,05	25,59	$< 0,0001$
3 года		19,47	17,57	21,08	15,27	28,09	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; значения статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона; * – число пар указано до (каждая точка) / после (3 года).

Note: statistical significance at $p < 0.05$ according to the Wilcoxon test; *, The number of pairs is before (each point)/after (3 years).

с течением времени. Значимое снижение концентрации АСТ по сравнению с уровнем на старте терапии отмечалась через 1 год ($p = 0,005$) и через 2 года терапии ($p < 0,0001$). Медианы АЛТ и АСТ оставались

в пределах референсных значений. Однако при анализе максимальных отклонений АЛТ было отмечено, что у 1 пациента отмечался более чем 5-кратный подъем показателей верхней границы нормы (ВГН)

(426 ед. / л), у этого же пациента выявлено повышение АСТ > 5 ВГН (295 ед. / л).

Значимо различались показатели общего билирубина на старте и через 1, 2 и 3 года терапии ($p < 0,001$). С течением времени показатели повышались, но оставались в пределах референсных значений за весь период наблюдения. Максимальные показатели общего билирубина были отмечены на уровне 69 мкмоль / л. При дополнительных обследованиях у пациентов с повышенным показателем билирубина на фоне терапии CFTR-модуляторами выявлен синдром Жильбера.

Различия в уровне АД, как САД через 3 года терапии по сравнению со стартовыми показателями ($p = 0,02$), так и ДАД через 3 года терапии по сравнению со стартовыми показателями ($p < 0,001$) и через 1 год терапии по сравнению с 3-м годом ($p_{2-4} = 0,04$) значимы, однако превышения референсных значений, которые оставались в пределах возрастной нормы, не показано. Максимальный показатель САД составил 137 мм рт. ст.

Были проанализированы основные нежелательные реакции (НР) при длительном применении обоих модуляторов CFTR.

Таблица 4

Динамика основных показателей безопасности терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор по уровню маркеров функции печени в течение всего периода наблюдения (n – число пар)*

Table 4

Safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy assessed by the level of liver function markers throughout the observation period (n – number of pairs)*

Время	N_пар	Me	Q1	Q3	Min	Max	p
АЛТ, ед. / л							
Старт	510	20	14	28	2	174	0,76
1 год		20,2	14,275	27,5	4	219	
Старт	211	20	14	28,75	5	81	0,05
2 года		18,2	13,1	24,1	5,5	92	
Старт	56	19,3	11,4475	28	6	94	0,64
3 года		17	13	29,225	6	426	
1 год	221	20,6	15	26,1	4,9	112	0,002
2 года		18	13,4	24,5	5,5	92	
1 год	70	21	15	29,375	5	95	0,66
3 года		18,7	13,075	28,75	6	426	
2 года	47	17,5	14,45	20,76	8	70,43	0,02
3 года		18,5	13,4	25,4	6	426	
АСТ, ед. / л							
Старт	512	25,3	20,075	32,79	7	190	0,005
1 год		24,9	20	30,1	9	275	
Старт	211	26,7	20,95	33,85	9,6	86	< 0,0001
2 года		23	18	28	4,07	70	
Старт	56	26,25	21,4525	33,75	7	71	0,04
3 года		21,5	17,775	27,5	13	295	
1 год	221	24,3	20	31	9	87	< 0,0001
2 года		22	18	27,2	4,07	67	
1 год	70	24,15	19,175	31,875	13,9	71,17	0,07
3 года		22	18	26,75	13	295	
2 года	47	20	17,64	22,4	12,92	59	0,17
3 года		22	18	24,65	13,2	295	
Билирубин общий, мкмоль / л							
Старт	499	7	5,37	10	1,8	63	< 0,0001
1 год		10,25	7,4	14,7	1,04	78	
Старт	206	7,57	5,2	10	1,8	63	< 0,0001
2 года		10	7,5	14,7	3,6	59,6	
Старт	54	7,15	5,1275	9,85	1,8	43	< 0,0001
3 года		12	6,975	20,15	2,1	69	
1 год	219	10,1	7,55	13,4	2,5	54,6	0,035
2 года		10,99	7,7	15,05	3,6	50,4	
1 год	66	9,58	7,125	15,2725	3,8	67,5	0,06
3 года		13,04	7,825	21,6575	2,1	72,1	
2 года	46	10,595	7,1	16,75	4,3	50,4	0,88
3 года		12	7,35	17,525	2,1	33,8	

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; значения статистически значимы при $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона; * – число пар указано до (каждая точка) / после (3 года).

Note: statistical significance at $p < 0.05$ according to the Wilcoxon test; *, The number of pairs is before (each point)/after (3 years).

Основные НР представлены в табл. 5.

НР на старте терапии (оценивался период с 1-го по 30-й день терапии) были выявлены у 85 пациентов, получающих ЭТИ: 2 пациента жаловались на одышку, увеличение мокроты отмечено у 39 (4,3 %); боли в животе — у 2,1 %, диарея — у 1,1 % пациентов. Повышение печеночных проб на терапии ЭТИ выявлено в 2,4 % случаев; кожная сыпь — у 23 (2,5 %), наличие катаракты — у 6 пациентов.

Через 3 года терапии ЭТИ на усталость, головную боль и депрессию жаловались 2 пациента. Повышение печеночных проб в группе ЭТИ отмечено у 2 пациентов. С 39 до 1 сократилось число лиц, отметивших увеличение кашля и мокроты. Также через 3 года в 2 раза реже регистрировалась боль в животе. Кожная сыпь не отмечалась. Катаракта сохранялась у 1 пациента.

Таблица 5

Характеристика основных нежелательных реакций при применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор на старте и через 3 года терапии

Table 5

Characteristics of the main adverse reactions at the start and after 3 years of ellexacafitor/tezacafitor/ivacafitor therapy

Нежелательная реакция	Старт терапии (n = 900)	Через 3 года (n = 81)
Чувство стеснения в груди / одышка	2	0
Бронхоспазм	0	0
Увеличение кашля и мокроты	39	1
Субфебрилитет, лихорадка	4	1
Кровохарканье	0	0
Боль в животе	19	1
Диарея	10	0
Запор	0	1
Усталость	11	2
Головная боль	11	2
Нарушение сна	2	0
Депрессия	1	2
Миалгия	0	0
Метроррагия, меноррагия	1	0
Повышение печеночных проб	2	2
Тахикардия	0	0
Кожная сыпь	23	0
Другие НР:		
• на 1-м году	8	0
• на 2-м году терапии	2	0
Пневмоторакс	0	0
Наличие катаракты	6	1
Всего	85	9

Примечание: НР – нежелательные реакции; на старте нежелательные реакции были указаны у 900 пациентов, на 3-м году терапии – у 81 пациента.

Note: Adverse reactions were reported in 900 patients at the start and in 81 patients at the 3rd year of therapy.

Обсуждение

Полученные результаты по основным критическим точкам (показатели потового теста, функции внешнего дыхания, нутритивного статуса) сопоставимы с результатами клинических исследований и динамического наблюдения за больными МВ согласно данным европейского и североамериканских регистров в условиях широкого применения высокоэффективных CFTR-модуляторов [6, 10, 11].

В представленной российской когорте отмечено выраженное стойкое статистически значимое снижение проводимости пота: медиана показателя уменьшилась со 112 до 63 ммоль / л (нормальные показатели проводимости — до 50 ммоль / л, пограничные значения — 50–80 ммоль / л, положительные — > 80 ммоль / л) и оставалась стабильной на протяжении 3 лет наблюдения. Степень коррекции функции CFTR по результатам потового теста у российских больных соответствует результатам зарубежных рандомизированных исследований и обзоров применения ЭТИ, по данным которых среднее снижение показателей хлоридов пота составляло около 40–45 ммоль / л, а также по данным рутинных клинических наблюдений, подтверждающих сохранение эффекта при длительной терапии [6, 10–14]. Таким образом, российскими пациентами продемонстрирован сопоставимый с международными когортами уровень ответа динамики показателей потового теста как одного из основных биомаркеров функции CFTR [13–16].

Динамика функции внешнего дыхания характеризовалась значимым и устойчивым улучшением: медиана ОФВ₁ увеличилась с 75 до 91 %_{долж.}, а ФЖЕЛ — с 82,15 до 95,5 %_{долж.} к 3-му году терапии. Полученные значения сопоставимы с данными Европейского регистра пациентов с МВ, согласно которым прирост ОФВ₁ на фоне терапии ЭТИ в течение 1-го года в среднем составляет около 12–13 % с последующей стабилизацией показателя на новом уровне. Аналогичные тенденции отмечены в канадском регистре, где наблюдается повышение средних значений ОФВ₁ и снижение доли пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также в данных краткосрочных российских наблюдений [6, 11–13, 15, 16]. Благодаря полученным результатам подтверждено, что внедрение терапии ЭТИ в Российской Федерации приводит к сопоставимой с европейской и американской практикой модификации течения бронхолегочного процесса.

Отмечено устойчивое улучшение нутритивного статуса в течение 3 лет терапии ЭТИ: медиана ИМТ увеличилась с 16,1 до 18,6 кг / м², при этом во всех временных точках прирост был статистически значимым. Это согласуется с международными клиническими наблюдениями, по результатам которых на фоне ЭТИ прирост ИМТ за 1-й год составил 1–2 кг / м², а в европейских и североамериканских когортах фиксируется повышение ИМТ примерно на 1,1–2,2 кг / м² за 10–12 мес. терапии с последующим закреплением эффекта. В регистрах США и Канады показано, что при широком применении CFTR-модуляторов ме-

дианные значения ИМТ у взрослых с МВ достигают 23–24 кг / м² и существенно снижается доля пациентов с дефицитом массы тела, что соответствует общему тренду, выявленному и в российской когорте [10–13]. Профиль безопасности ЭТИ по данным регистра Российской Федерации характеризовался стабильными медианными значениями АЛТ, АСТ и общего билирубина в пределах референсных значений при 3-летнем наблюдении. Отмечалась тенденция к снижению трансаминаз без признаков гепатотоксичности; единичный эпизод повышения АЛТ и АСТ > 5 ВГН укладывается в спектр редких НР и обосновывает необходимость регулярного стандартного лабораторного мониторинга. Умеренное увеличение медианных значений общего билирубина, остававшихся в пределах референсных значений, и выявление синдрома Жильбера у части пациентов соответствуют данным международных регистров, где эпизоды гипербилирубинемии на фоне ЭТИ имеют преимущественно доброкачественный характер, при котором не требуется отмены терапии.

При анализе НР показано, что на старте терапии ЭТИ зарегистрировано 85 НР, преимущественно легких и транзиторных. Наиболее часто отмечались усиление кашля и мокроты, кожная сыпь, абдоминальная боль и диарея, при этом серьезные респираторные осложнения (бронхоспазм, пневмоторакс, кровохарканье) не наблюдались. Этот спектр НР сопоставим с данными клинических испытаний и обзоров по безопасности ЭТИ, где наиболее распространенными реакциями являются кашель (≈ 60 %), головная боль (≈ 17 %), абдоминальная боль (≈ 14 %), диарея (≈ 13 %), кожная сыпь (≈ 10 %), повышение трансаминаз (≈ 9–10 %) и билирубина (≈ 5 %) [5]. К 3-му году терапии в российской когорте спектр и частота НР существенно снизились: отмечались единичные случаи усталости, головной боли, депрессии и умеренного повышения печеночных проб без признаков кумуляции тяжелых осложнений. Отсутствие роста доли психоневрологических НР и серьезных гепатобилиарных событий согласуется с оценками регистровых данных, подтверждающих стабильный профиль безопасности ЭТИ при длительном применении [10, 11].

Структура российской когорты по генотипу и охвату терапией (около 90 % пациентов с F508del/F508del и F508del/non F508del получают ЭТИ) сопоставима с данными, полученными специалистами из США и Канады, где к 2022 г. ЭТИ стал доминирующим CFTR-модулятором среди пациентов с хотя бы 1 аллелью F508del [15]. При использовании регистра, гармонизированного с форматом Европейского регистра пациентов с МВ, обеспечивается сопоставимость с европейскими данными. Так, показано, что при аналогичном уровне охвата терапией достигается сопоставимый клинический эффект. Преобладание в российской выборке детей и подростков подчеркивает значимость раннего начала высокоэффективной CFTR-модифицирующей терапии, поскольку именно в этих возрастных группах продемонстрирована максимальная стабилизация функции легких и нутритивного статуса.

Заключение

Согласованность результатов по динамике потового теста, функции внешнего дыхания, ИМТ и профилю безопасности с данными европейского, американского и канадского регистров позволяет расценивать ЭТИ как эффективную и безопасную стратегию модификации течения МВ в реальной клинической практике Российской Федерации. Также обоснована необходимость дальнейшего расширения доступа к высокоэффективным CFTR-модуляторам.

Литература

1. 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.2019101943SO.
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. 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/S22132600(20)305105.
4. Volkova N., Moy K., Evans J. et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (1): 68–79. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.015.
5. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. VX17445103 Trial Group Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a doubleblind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
6. Lopez A., Daly C., VegaHernandez G. et al. Elxacaftor/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.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3
8. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 22, 2025].
9. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181.
10. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. 2022 annual data report. ECFSPR; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2022 annual data report. Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
12. Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г. и др. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у взрослых пациентов с муковисцидозом в Омской области. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289.
13. 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.
14. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
15. Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022 annual data report. Toronto, Canada; 2023. Available at: <https://www>

mouthmedia.com/wp-content/uploads/2025/01/2022AnnualDataReport-WEB.pdf

16. Pollak M., Gambazza S., Orenti A. et al. Respiratory infections after elhexacofor/tezacofor/ivacofor treatment in people with cystic fibrosis: analysis of the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *ERJ Open Res.* 2025; 11 (4): 01248–2024. DOI: 10.1183/23120541.01248-2024.

Поступила: 25.12.25
Принята к печати: 17.03.26

References

1. Mall M.A., Mayer Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highl effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.2019101943SO.
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. 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/S22132600(20)305105.
4. Volkova N., Moy K., Evans J. et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from national US and UK registries. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (1): 68–79. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.015.
5. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. VX17445103 Trial Group Efficacy and safety of the elhexacofor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a doubleblind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
6. Lopez A., Daly C., VegaHernandez G. et al. Elhexacofor/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.
7. Ministry of Health of the Russian Federation [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 (in Russian).
8. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/ecfspr> [Accessed: December 22, 2025].
9. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu. et al. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (in Russian).
10. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. 2022 annual data report. ECFSPR; 2024. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf
11. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2022 annual data report. Cystic Fibrosis Foundation; 2023. Available at: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2023-12/CFT_2022_Annual_Data_Report_Dec2023.pdf
12. Ovsyannikov N.V., Bilevich O.A., Berezhnoy V.G. et al. [The experience with elhexacofor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor in adult patients with cystic fibrosis in the Omsk region]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 282–289. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-282-289 (in Russian).
13. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V. et al. [Efficacy and safety of triple therapy (elhexacofor/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).
14. 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).
15. Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2022 annual data report. Toronto, Canada; 2023. Available at: <https://www.mouthmedia.com/wp-content/uploads/2025/01/2022AnnualDataReport-WEB.pdf>
16. Pollak M., Gambazza S., Orenti A. et al. Respiratory infections after elhexacofor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis: analysis of the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *ERJ Open Res.* 2025; 11 (4): 01248–2024. DOI: 10.1183/23120541.01248-2024.

Received: December 25, 2025

Accepted for publication: March 17, 2026

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»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus Author 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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus Author 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»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального

медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Scopus Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Scopus Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология» Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Tatiana A. Stepanenko, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department No.2, Expert Center for Pulmonology, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “City Multidisciplinary Hospital No.2”; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Горина Юлия Викторовна — к. м. н., врач-пульмонолог, ведущий научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru (SPIN-код: 8936-4911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Yulia V. Gorinova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Senior Researcher, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center

for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru (SPIN-code: 8936-4911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Сергиенко Диана Фикретовна — д. м. н., профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-код: 9391-2900; Scopus Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

Diana F. Sergienko, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru (SPIN-code: 9391-2900; Scopus Author ID: 433729; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>)

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»; 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, Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Кондратенко Ольга Владимировна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (SPIN-код: 9605-3821; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Olga V. Kondratenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (927) 200-55-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (SPIN-code: 9605-3821; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-код: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Centre for Medical Genetics; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: mgnc@med-gen.ru (SPIN-code: 5544-8742; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея написания статьи, редактирование текста (15 %)

Воронкова А.Ю. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, поиск и анализ литературы (15 %)

Красовский С.А. — сбор материала, редактирование и оформление текста (10 %)

Степаненко Т.А. — сбор материала, редактирование и оформление текста (10 %)

Горина Ю.В. — сбор материала, редактирование и оформление текста (10 %)

Сергиенко Д.Ф. — сбор материала, редактирование и оформление текста (10 %)

Мельяновская Ю.Л. — сбор и обработка материала (10 %)

Кондратенко О.В. — сбор материала, редактирование и оформление текста (10 %)

Куцев С.И. — редактирование текста (10 %)

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

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — article concept, text editing (15%)

Voronkova A.Yu. — data collection and processing, writing and editing, literature search and analysis (15%)

Krasovskiy S.A. — data collection, editing, and text formatting (10%)

Stepanenko T.A. — data collection, editing, and text formatting (10%)

Gorinova Yu.V. — data collection, editing, and text formatting (10%)

Sergienko D.F. — data collection, editing, and text formatting (10%)

Melyanovskaya Yu.L. — data collection and processing (10%)

Kondratenko O.V. — data collection, editing, and text formatting (10%)

Kutsev S.I. — text editing (10%)

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

Эффективность динамического наблюдения за пациентами детского возраста с муковисцидозом в Московской области

Н.Д.Одинаева¹, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, В.Н.Ковалев¹, Г.В.Цуркин^{1,2}, А.Ю.Воронкова^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте^{1,2}, Е.И.Кондратьева^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, влад. 24А, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

Резюме

За последние 40 лет наблюдается увеличение среднего возраста выживаемости пациентов с муковисцидозом (МВ), что объясняется достижениями в диагностике и лечении пациентов с этим заболеванием. Этот прогресс также связан с уровнем ухода, предоставляемого в центрах лечения МВ. **Целью** исследования являлась демонстрация эффективности наблюдения в специализированном отделении / центре, оказывающим помощь пациентам с МВ. **Материалы и методы.** В исследование по регулярному динамическому наблюдению и микробиологическому мониторингу включены пациенты с МВ ($n = 193$; возраст — 0–17,9 года), проживающие в Московской области (МО). Показатели сравнивались за период с декабря 2021 по декабрь 2024 г. Для сравнительной характеристики состояния здоровья пациентов использовались данные российского Регистра пациентов с МВ за 2021–2023 гг. **Результаты.** У пациентов с МВ, проживающих в МО, отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания: значимо увеличился объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($M \pm SD$, %_{дож.}) — с $88,15 \pm 20,64$ в конце 2021 г. до $93,1 \pm 18,7$ — в конце 2024 г. ($p < 0,00001$); показатель форсированной жизненной емкости легких ($M \pm SD$, %) увеличился с $93,23 \pm 16,40$ до $95,4 \pm 15,2$ соответственно ($p < 0,00001$). Сроки внутривенной терапии при обострениях бронхолегочного процесса снизились с $6,00 \pm 12,25$ до $1,30 \pm 7,16$ дня ($p < 0,00001$). За период 2021–2024 гг. число хронически инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* детей с МВ в МО снизилось с 18 до 7,3 % на фоне активного динамического наблюдения. Аналогично снизилось число пациентов с рецидивирующим высевом *P. aeruginosa* — с 17,67 до 6,16 %. Число пациентов, у которых обнаружен метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* — MSSA), увеличилось с 76 до 89,2 %. Меньше стало пациентов, у которых обнаружен метициллин-резистентный *S. aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* — MRSA): в 2021 г. — 8 %, в 2024 г. — 3,14 %. Число пациентов, инфицированных *Burkholderia cepacia* complex (Bcc), возросло в 2022 г. по сравнению с 2021 г., однако в 2024 г. высевок Bcc не выявлено. Число пациентов, инфицированных *Achromobacter* spp., снизилось с 3,03 до 0,52 % за время наблюдения. **Заключение.** Установлены существенные различия в основных показателях течения заболевания у пациентов с МВ при разном уровне оказания медицинской помощи. Наблюдение за пациентами с МВ в специализированных центрах дает лучшие результаты по сравнению с лицами, которые не наблюдаются регулярно и не имеют возможности постоянного микробиологического мониторинга. Необходимо создание центров МВ по международным стандартам во всех регионах Российской Федерации. **Ключевые слова:** муковисцидоз, центр муковисцидоза, функция легких, микробиом, микробиологический мониторинг.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Мониторинг микробиологического статуса больных муковисцидозом Московской области и оптимизация антибактериальной терапии» (номер госрегистрации 122040600139-6, инв. № 1.1).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено 19.04.21 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». Пациенты с муковисцидозом и / или их представители подписали информированное добровольное согласие. 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».

© Одинаева Н.Д. и соавт., 2026

Для цитирования: Одинаева Н.Д., Фатхуллина И.Р., Ковалев В.Н., Цуркин Г.В., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Кондратьева Е.И. Эффективность динамического наблюдения за пациентами детского возраста с муковисцидозом в Московской области. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 228–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-228-236

Efficiency of regular follow-up in patients with cystic fibrosis in the Moscow region

Nurino D. Odinaeva¹, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Viktor N Kovalev¹, Georgy V. Tsurkin^{1,2}, Anna Yu. Voronkova^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite^{1,2}, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

¹ Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

² Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Over the past 40 years, the mean survival age of patients with cystic fibrosis (CF) has increased, driven by advances in diagnosis and treatment. This progress has also been linked to the level of care provided in CF treatment centers. **Aim.** To demonstrate the effectiveness of monitoring in a specialized department/center providing care for patients with CF. **Methods.** This study of regular follow-up and microbiological monitoring included 193 patients with cystic fibrosis aged 0 to 17.9 years from the Moscow region. Data for the period from December 2021 to December 2024 were compared. Data from the Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry for 2021 – 2023 were used in the comparative analysis of the patient health status. **Results.** Improved pulmonary function was demonstrated in patients with CF in the Moscow region. Forced expiratory volume (FEV₁) significantly increased from $88.15 \pm 20.64\%$ at the end of 2021 to $93.1 \pm 18.7\%$ at the end of 2024 ($M \pm SD$; $p < 0.00001$). Forced Vital Capacity (FVC), increased from $93.23 \pm 16.40\%$ to $95.4 \pm 15.2\%$ in 2024 ($M \pm SD$; $p < 0.00001$). The number of days of intravenous therapy for exacerbations of the bronchopulmonary process decreased from 6 ± 12.25 to 1.3 ± 7.16 ($p < 0.00001$). Between 2021 and 2024, the proportion of children chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa* in the Moscow Region decreased from 18 % to 7.3% against active follow-up care. Similarly, the number of patients with recurrent *P. aeruginosa* growth decreased from 17.67% to 6.16%. The number of patients with *Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) growth increased from 76% to 89.2%. Fewer patients tested positive for *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) – 8% in 2021 and 3.14% in 2024. The number of patients with *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) growth increased in 2022 compared to 2021, but no Bcc growth was detected in 2024. The number of patients with *Achromobacter spp.* decreased from 3.03% to 0.52%. **Conclusion.** The key disease outcomes vary significantly in CF patients with different levels of healthcare. CF patients who were followed in specialized centers had better outcomes than patients who were not regularly followed and lacked access to continuous microbiological monitoring. It is necessary to establish cystic fibrosis centers that meet international standards in all regions of the Russian Federation.

Key words: cystic fibrosis, cystic fibrosis center, lung function, microbiome, microbiological monitoring.

Conflict of interests. The authors stated that there was no conflict of interest.

Funding. The study was conducted as part of the research project “Monitoring the microbiological status of patients with cystic fibrosis in the Moscow region and optimization of antibacterial therapy”. State registration number: 122040600139-6, Inv. No.1.1.

Ethical review. The study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics on 19.04.21. Patients with cystic fibrosis and/or their representatives signed informed consent. The new informed consent form was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics on 21.02.21, meeting minutes 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”.

© Odinaeva N.D. et al., 2026

For citation: Odinaeva N.D., Fatkhullina I.R., Kovalev V.N., Tsurkin G.V., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Efficiency of dynamic monitoring of patients with cystic fibrosis in childhood in the Moscow region. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 228–236 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-228-236

За последние 40 лет наблюдается увеличение среднего возраста выживаемости пациентов с муковисцидозом (МВ), что объясняется достижениями в диагностике и лечении пациентов с этим заболеванием. Этот прогресс также связан с уровнем ухода, предоставляемого педиатрами, а теперь и взрослыми врачами в центрах лечения МВ. Первые центры МВ были организованы в 1961 г. в США. В 1975 г. организован центр МВ в Великобритании (Лидс). Показано, что наблюдение в специализированных центрах дает преимущества пациентам с МВ [1, 2]. Общеизвестно, что результаты у больных, получающих помощь в специальных центрах МВ, лучше, чем в других местах. В центрах МВ сконцентрированы и интегрированы знания и навыки в области легочной медицины, гастроэнтерологии, питания, сестринского ухода, респираторной терапии, социальной работы и генетики для оказания специализированной помощи пациентам с МВ с детского до взрослого возраста [3–7].

Ключ к эффективности специальных центров МВ — междисциплинарная бригада, которая должна включать в себя консультантов, клинического специалиста — медсестру / медбрата, микробиолога, физиотерапевта, диетолога, фармацевта, клинического психолога, социального работника, медицинского генетика, смежных медицинских специалистов, каждый из которых должен иметь опыт помощи пациентам с МВ. Специальные центры МВ должны объединяться в национальные и международные сети и передавать информацию центра в регистры, чтобы продвигать изучение болезни [8–11].

Центр МВ Московской области (МО) был организован в ноябре 2016 г. В его работе продолжены традиции Московского центра по организации помощи пациентам с МВ и функции Российского центра МВ. В центре оказывается помощь пациентам с МВ от 0 до 17,9 года. В центре организовано регулярное динамическое наблюдение:

- не реже 1 раза в 3 мес. — за пациентами старше 1 года, по показаниям — чаще;
- не реже 1 раза в месяц — за пациентами от 1 до 6 мес.;
- не реже 1 раза в 2 мес. — за пациентами от 6 мес. до 1 года.

Лечение и наблюдение за пациентами с МВ проводится в соответствии с европейскими стандартами [8]. Во время регулярных плановых осмотров проводится контроль над динамикой нутритивного статуса с коррекцией ферментотерапии, рациона питания, консультацией диетолога, оценкой динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и микробиологического статуса с коррекцией применения антибактериальных препаратов, муколитической и бронхолитической терапии. Контроль над техникой применения ингаляционной терапии, методиками кинезитерапии проводится на консультации кинезитерапевта. Пациенты в МО обеспечиваются ингаляционными приборами, препаратами муколитической терапии (гипертонический раствор натрия хлорида с добавлением гиалуроновой кислоты, маннитол), регулярно проводится замена небулайзеров (1 раз в 3 мес.) и компрессоров (1 раз в 4 года). Отдельная

забота правительства МО — обеспечение продуктами лечебного питания, которое осуществляется по заявкам врачей центра с учетом индивидуальной потребности пациента. Ежегодно пациенты с МВ, проживающие в МО, проходят расширенное обследование для оценки динамики состояния, своевременного формирования групп риска по развитию и выявлению осложнений МВ (МВ-зависимый сахарный диабет, цирроз, полипоз носа, аллергический бронхолегочный аспергиллез, микобактериоз и т. д.) [12]. Прием пациентов проводится с учетом микробного статуса, при строгом разделении потоков лиц с разной флорой, тщательной обработке помещений после каждого пациента, соблюдении всех мер безопасности и профилактики перекрестного инфицирования. Кроме пациентов с МВ, проживающих в МО, в центре оказывается медицинская помощь более чем 1 000 пациентам из регионов России, стран СНГ и дальнего зарубежья.

Целью исследования являлась демонстрация эффективности наблюдения в специализированном отделении / центре, оказывающих помощь пациентам с МВ.

Материалы и методы

В исследование по регулярному динамическому наблюдению и микробиологическому мониторингу включены пациенты с МВ ($n = 193$; возраст — 0–17,9 года), проживающие в МО.

Показатели состояния респираторного тракта (ФВД), микробный статус, сроки внутривенной терапии (число дней) при обострении сравнивались в течение 3 лет — за период с декабря 2021 по декабрь 2024 г. Для сравнительной характеристики состояния здоровья (показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), микробного статуса) использовались данные российского регистра пациентов с МВ за 2021–2023 гг. Сравнение проводилось среди детей с МВ, проживающих в МО, Центральном федеральном округе (ЦФО) и Российской Федерации (РФ) [13–15].

Статистические методы. Для анализа полученных данных использовалось специализированное программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. В качестве меры для описания исходной выборки использовались показатели среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), интерпретация результатов, не имеющих нормального распределения, была проведена с использованием медианы (Me) и 1-го и 3-го квартилей ($Q1$ и $Q3$). Для сравнения медиан ≥ 3 независимых выборок использовался непараметрический статистический критерий Краскела—Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для анализа категориальных данных использовались критерии χ^2 Пирсона и анализ долей z-критерием. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 193$) детского возраста, проживающие в МО и наблюдаемые в отделении МВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Исходная характеристика пациентов (на 31.12.21) приведена в табл. 1.

У пациентов детского возраста с МВ, проживающих в МО, за 3 года наблюдения (2021–2024) проанализированы основные показатели ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ), сроки внутривенной антибактериальной терапии (число дней), динамика распространенности значимых бактериальных патогенов (табл. 2).

Показано достоверное улучшение показателей ФВД у пациентов с МВ, проживающих в МО:

- ОФВ₁ ($M \pm SD$) значимо увеличился с $88,15 \pm 20,64$ в конце 2021 г. до $93,1 \pm 18,7\%$ _{долж.} — в конце 2024 г. ($p < 0,00001$);
- ФЖЕЛ — с $93,23 \pm 16,40$ до $95,4 \pm 15,2\%$ _{долж.} соответственно ($p < 0,00001$).

Число дней внутривенной терапии по поводу обострений бронхолегочного процесса снизилось с $6 \pm 12,25$ до $1,3 \pm 7,16$ ($p < 0,00001$).

На фоне активного динамического наблюдения за период 2021–2024 гг. число хронически инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* пациентов детского возраста с МВ, проживающих в МО, снизилось с 18 до 7,3 %. Аналогично с 17,67 до 6,16 % снизилось число пациентов с рецидивирующим высеvom *P. aeruginosa*. Число лиц, у которых выявлен метициллин-чувствительный золотистый стафилококк (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* — MSSA), увеличилось с 76 до 89,2 %. Меньше стало пациентов, у которых обнаружен метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* — MRSA): в 2021 г. их было 8 %, в 2024 г. — 3,14 %.

Число пациентов, у которых обнаружена *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), возросло в 2022 г. по сравнению с 2021 г., однако в 2024 г. высеvom Bcc не выявлено. Число пациентов с *Achromobacter spp.* за время наблюдения снизилось с 3,03 до 0,52 %.

Также проведен анализ распространенности основных микробных патогенов и функции легких у детей с МВ, проживающих в МО, по сравнению с таковой у детского населения ЦФО и РФ по данным российского регистра пациентов с МВ (2023). Результаты анализа приведены в табл. 3.

По результатам исследования показана меньшая распространенность основных бактериальных патогенов у пациентов с МВ, проживающих в МО, по сравнению с ЦФО и другими регионами РФ. В конце 2024 г. детей с МВ, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, в МО было 8,8 %, что было значимо ниже по сравнению с таковыми показателями в ЦФО — 16,91 % и РФ — 24,72 % ($p_{1-2} < 0,00001$).

В МО по сравнению с ЦФО наблюдается больше пациентов с MSSA ($p_{1-2} < 0,00001$) и рецидивирующим высеvom *P. aeruginosa*, что свидетельствует об улучше-

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов (n = 193) с муковисцидозом, проживающих в Московской области

Table 1

Characteristics of patients (n = 193) with cystic fibrosis in the Moscow region included in the study

Пол, n (%):	
• мужской	96 (49,73)
• женский	97 (50,27)
Возраст, Me (Q1; Q3), годы	
8,11 (5,075; 13,105); min – 0,1, max – 17,6	
Диагностика МВ; Me (Q1; Q3):	
• возраст установления диагноза, годы	0,2 (0,1; 0,4); min – 0,0 max – 8,1
• потовый тест, ммоль / л	111 (100; 118); min – 45 max – 156
Генотип, n (%):	
• «тяжелый»	161 (83,41)
• «мягкий»	26 (13,47)
• неизвестен	5 (2,59)
• F508del/F508del	66 (34,19)
• F508del/non F508del	87 (45,08)
• F508del/F508del;L467F	4 (2,08)
• non F508del/non F508del	36 (18,65)
Нутритивный статус пациентов в возрасте 2–18 лет (n = 174):	
• ИМТ, кг / м ²	15,72 (14,6; 17,75); min – 11,87, max – 27,0
• ИМТ, per	31,03 (11,08; 56,84); min – 0,2, max – 99,97
Осложнения, n (%):	
• цирроз печени	9 (4,66)
• трансплантация печени	2 (1,03)
• аллергический бронхолегочный аспергиллез	1 (1,03)
• МВ-зависимый сахарный диабет	4 (2,08)
• полипоз носа	52 (27,46)
Терапия	
CFTR-модуляторы:	
• лумакафтор / ивакафтор	11 (5,69)
• элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор	9 (4,66)
Антибактериальная терапия:	
• ингаляционная	73 (37,82)
• внутривенная	22 (11,39)
Дорназа альфа:	
• 2,5 мг / 2,5 мл 1 раз в день	116 (60,1)
• 2,5 мг / 2,5 мл 1 раз в день + 1,25 мг 1 раз в день в каждый носовой ход	68 (35,2)
• не применяется	9 (4,7)

Примечание: МВ – муковисцидоз; ИМТ – индекс массы тела.

нии микробиологического статуса пациентов с МВ, проживающих в МО. В отношении числа пациентов с *MRSA* значимой разницы не получено.

Выявлено различие между числом пациентов, инфицированных *Bcc*, среди пациентов с МВ, проживающих в МО (0,5 %) и РФ (3,11 %) ($p_{1-3} = 0,02921$) и ЦФО (0,75 %) и РФ ($p_{2-3} = 0,001693$). Аналогичная закономерность выявлена в росте *Achromobacter spp.* ($p_{2-3} = 0,0002$, $p_{1-3} = 0,034$). У пациентов с МВ, проживающих в МО, отмечены лучшие показатели ФВД по сравнению с ЦФО: ОФВ₁ (Me (Q1; Q3), %_{долж.}) у па-

циентов с МВ, проживающих в МО, составил 97 (86,75; 107,47), в ЦФО – 87,75 (52; 103,5) ($p_{1-2} < 0,00001$). ФЖЕЛ (Me (Q1; Q3)) у пациентов с МВ, проживающих в МО, составила 97 (88,5; 107,5) %_{долж.}, в ЦФО – 88,0 (54; 104) %_{долж.} ($p_{1-2} < 0,00001$).

Обсуждение

Лечение пациентов в центрах МВ приводит к лучшему клиническому исходу. В исследовании *R. Mahadeva et al.* при сравнении групп пациентов (А – получаю-

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания (%_{долж.}), числа дней внутривенной антибактериальной терапии и распространенности основных бактериальных патогенов у пациентов детского возраста с муковисцидозом в Московской области в течение 3 лет наблюдения

Table 2

Dynamics of indicators of external respiratory function (% expected), the number of days of intravenous antibacterial therapy and the prevalence of major bacterial pathogens in pediatric patients with cystic fibrosis in the Moscow region over 3 years of follow-up

Показатель	2021	2022	2023	2024	p*
	(n = 103)	(n = 115)	(n = 125)	(n = 92)	
ФВД**, % _{долж.} , M ± SD:					
• ОФВ ₁	88,15 ± 20,64	81,21 ± 28,33	84,05 ± 27,92	93,10 ± 18,70	< 0,00001
• ФЖЕЛ	93,23 ± 16,40	87,62 ± 23,63	90,62 ± 39,81	95,40 ± 15,20	< 0,00001
Сроки внутривенной антибактериальной терапии, число дней, M ± SD	6,00 ± 12,25	4,26 ± 18,28	1,60 ± 8,91	1,30 ± 7,16	< 0,00001
Основные бактериальные патогены, n (%):					Динамика, %
• хроническая инфекция <i>P. aeruginosa</i>	36 (18)	30 (15,38)	17 (9,95)	14 (7,3)	–10,70
• интермиттирующая инфекция <i>P. aeruginosa</i>	35 (17,67)	20 (10,25)	26 (13,51)	11 (6,16)	–11,51
• <i>S. aureus</i>	152 (76)	155 (79,48)	140 (75,67)	171 (89,52)	+15,52
• MRSA	16 (8)	9 (4,61)	12 (6,48)	6 (3,14)	–4,86
• хроническая инфекция <i>Bcc</i>	0 (0)	3 (1,53)	1 (0,54)	0 (0)	–0,99
• <i>Achromobacter spp.</i>	6 (3,03)	5 (2,56)	4 (2,16)	1 (0,52)	–2,51

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; MRSA (Methicillin-resistant *S. aureus*) – метициллин-резистентный *S. aureus*; Bcc – *Burkholderia cepacia* complex; показатели статистически достоверны при $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса; * – значимая разница при $p < 0,00001$ показана между всеми группами сравнения; ** – указано число пациентов, которым проводилась спирометрия с учетом возраста и течения заболевания.

Note: The values are statistically significant at $p < 0.05$ according to the Kruskal – Wallis test; *, a significant difference at $p < 0.00001$ is shown between all comparison groups; **, the number of patients who underwent spirometry is indicated, taking into account the age and the disease course.

ших уход в детском и взрослом центрах, В – не наблюдающихся в детском центре, но получившим уход во взрослом центре, С – не наблюдавшихся в центрах ни в детском, ни во взрослом возрасте) было показано улучшение функции дыхания ($p < 0,001$) и оценки рентгенологических данных ($p < 0,001$) у детей и взрослых, получивших уход в центрах во время всего периода наблюдения по сравнению с пациентами, не получающими помощь в специализированных центрах [1]. Было показано, что частый мониторинг и лекарственное обеспечение давало преимущество в состоянии легких пациентам, получающим уход в специализированных центрах [2, 3].

Терапия CFTR-модуляторами дает преимущества пациентам с чувствительными генотипами. По результатам проводимых в разных странах исследованиях доказана эффективность таргетной терапии. Многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием пациентов с МВ ($n = 403$; возраст – ≥ 12 лет) с мутацией F508del/вариант и минимальной функцией белка CFTR показало прирост ОФВ₁ на 13,8 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) через 24 нед. терапии [16]. Отмечено также улучшение нутритивного статуса, респираторной функции, снижение числа дней внутривенной терапии, сокращение частоты обострений [17]. Исследования в РФ показали влияние трехкомпонентной терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) на респираторную функцию, течение

заболевания и ее преимущество перед двойной терапией препаратом лумакафтор / ивакафтор. Показатели ОФВ₁ (Me (Q1; Q3), %_{долж.}) на терапии ЭТИ улучшились с 73,5 (60,5–82,1) до 95,0 (65,3–107,0) %_{долж.} ($p < 0,001$), в то время, как на двойной терапии препаратом лумакафтор / ивакафтор прирост был менее значимым – ОФВ₁ (Me (Q1; Q3), %_{долж.}) достоверно увеличился с 63,5 (42,3–84,8) до 72,0 (56,9–82,4) %_{долж.} ($p < 0,045$) [18]. При длительном применении ЭТИ получены статистически значимые изменения показателей ФВД: ФЖЕЛ возросла с 72,8 ($\pm 21,7$) до 86,6 ($\pm 24,4$) %_{долж.} ($p < 0,001$), ОФВ₁ – с 67,2 ($\pm 21,7$) до 84,9 ($\pm 28,9$) %_{долж.} ($p < 0,001$) [19]. Данных о влиянии таргетной терапии на микробиоту респираторного тракта в литературе недостаточно, но в РФ ведутся работы по изучению динамики микробного статуса пациентов с МВ. Установлено, что на фоне терапии CFTR-модуляторами происходит нормализация работы хлорного канала, что приводит к расширению видового разнообразия биотопа. Это, в свою очередь, является лабораторным предиктором снижения частоты респираторных обострений [20]. В открытом проспективном сравнительном исследовании с участием детей с МВ ($n = 46$; возраст – 2–17 лет) оценка микробиологического состава дыхательных путей на старте и через 6 мес. наблюдения не выявила существенных различий в частоте выявления отдельных групп бактерий в образцах орофарингеального мазка между группами пациентов, получавших и не получавших таргетную

Таблица 3

Распространенность основных микробных патогенов и показателей здоровья детей с муковисцидозом в Московской области по сравнению с детским населением Центрального федерального округа и Российской Федерации по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации (2023); %

Table 3

Prevalence of major microbial pathogens and health indicators in children with cystic fibrosis in the Moscow region compared to the pediatric population of the Central Federal District and the Russian Federation, according to the Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry for 2023; %

Показатель	Московская область (1) (n = 193)	ЦФО (2) (n = 530)	Российская Федерация (3) (n = 2 031)	p
Распространенность основных микробных патогенов*, %				
<i>P. aeruginosa</i> :				
• хроническая	8,8	16,91	24,72	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} = 0,001731$ $p_{2-3} = 0,001472$
• рецидивирующая	13,47	9,36	12,1	$p_{1-3} = 0,020669$ $p_{2-3} = 0,032101$ $p_{1-2} = 0,747$
MSSA	72,53	34,17	66,1	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,163642$ $p_{1-3} = 0,163642$
MRSA	6,21	3,62	5,3	$p_{2-3} = 0,054187$ $p_{1-3} = 0,609982$ $p_{1-2} = 0,435765$
Bcc	0,5	0,75	3,11	$p_{1-2} = 0,7005$ $p_{1-3} = 0,02921$ $p_{2-3} = 0,001693$
<i>Achromobacter spp.</i>	2,07	3,02	5,3	$p_{1-2} = 0,56$ $p_{2-3} = 0,0002$ $p_{1-3} = 0,034$
Показатели ФВД**, Ме (Q1; Q3), % _{долж.} :				
• ФЖЕЛ	97 (88,5; 107,5)	88,0 (54; 104)	94,0 (82; 105)	$p_{1-2} < 0,00001$
• ОФВ ₁	97 (86,75; 107,47)	87,75 (52; 103,5)	95,0 (87,7; 107)	$p_{1-2} < 0,00001$

Примечание: ЦФО – Центральный федеральный округ; MSSA (Methicillin-susceptible *S. aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк; MRSA (Methicillin-resistant *S. aureus*) – метициллин-резистентный *S. aureus*; Bcc – *Burkholderia cepacia complex*; ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Ме – медиана; * – значения статистически достоверны при $p < 0,05$ критерия χ^2 ; ** – значения статистически достоверны при $p < 0,05$ критерия Краскела–Уоллиса.

Note: *, values are statistically significant at $p < 0.05$ with χ^2 test; **, values are statistically significant at $p < 0.05$ with Kruskal – Wallis test.

терапию [21]. Проанализированы данные пациентов старше 18 лет из национального регистра больных МВ за 2021–2023 гг. Отмечено, что микробиологический профиль респираторного тракта пациентов старше 18 лет не изменился в первые годы лечения. Доминирующим патогеном оставалась *P. aeruginosa*, чаще всего в форме хронического инфицирования [22].

Следует отметить, что во всех регионах страны терапия CFTR-модуляторами применяется с 2021 г., обеспечение происходит за счет Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». Тем показательнее результаты центра МВ МО, где за счет организации центра по стандартам наилучшей практики ведущих центров Европы достигнуты значимые результаты в показателях здоровья детей.

Во многих регионах РФ нет организованной помощи пациентам с МВ – нет организованного динамического наблюдения, пациенты приходят на прием лишь при ухудшении состояния, обострении, нет амбулаторных приемов и организованного дневного стационара, дети необоснованно госпитализируются для диагностики заболевания, обследований, оформления инвалидности, внесения изменений в индивидуальную программу реабилитации и абилитации. В некоторых стационарах и клиничко-диагностических центрах не проводится разделения потоков пациентов в зависимости от микробного статуса, не организован регулярный микробиологический контроль в референсных лабораториях, некоторые пациенты не имеют результатов микробиологического анализа в течение длительного времени. Во многих регионах пациентам недоступны консультации кинезитерапевта, диетолога.

Соблюдение стандартов оказания медицинской помощи пациентам с МВ при организованном динамическом наблюдении, регулярном микробиологическом мониторинге в референсных лабораториях, соблюдении мер профилактики перекрестного инфицирования показало положительную динамику в основных показателях здоровья пациентов с МВ, проживающих в МО, в период 2021–2024 гг. Отмечено улучшение микробиологического статуса пациентов, снижение числа обострений, уменьшение числа дней внутривенной терапии и госпитализаций, улучшение функции респираторного тракта. За 3-летний период (2021–2024) среди детей с МВ, проживающих в МО, на 10,7 % снизилось число инфицированных *P. aeruginosa* (с 18 до 8,8 %), что меньше европейских показателей (по данным европейского регистра (2023) пациентов с МВ число лиц детского возраста с хронической *P. aeruginosa* составляет 8,1 %) и в РФ (по данным регистра пациентов с МВ в РФ (2023), число хронически инфицированных детей составляет 24,3 %).

На фоне успешных сегрегационных и эрадикационных мероприятий в 2024 г. в МО увеличения числа лиц, инфицированных *Vcc*, не выявлено, также снизилось число инфицированных *Achromobacter spp.* При этом отмечена важность регулярного микробиологического мониторинга и антибактериальной терапии с учетом микробиологического статуса пациента и чувствительности микрофлоры. Необходимо избегать ненужных госпитализаций с целью минимизации риска присоединения нозокомиальной флоры, нужна также организация амбулаторного динамического наблюдения.

Заключение

Таким образом, выявлены существенные различия основных показателей течения заболевания у пациентов с МВ при разном уровне оказания медицинской помощи. При наблюдении за пациентами с МВ в специализированных центрах показаны лучшие результаты по сравнению с лицами, которые не наблюдаются регулярно и не имеют возможности постоянного микробиологического мониторинга. Необходимо создание центров МВ по международным стандартам во всех регионах РФ.

Литература

- Mahadeva R., Webb K., Westerbeek R.C. et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998; 316 (7147): 1771–1775. DOI: 10.1136/bmj.316.7147.1771.
- Johnson C., Butler S.M., Konstan M.W. et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center-based analysis. *Chest*. 2003; 123 (1): 20–27. DOI: 10.1378/chest.123.1.20.
- Bellon G. [Cystic fibrosis: centers and care networks organization]. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (Suppl. 1): S44–S46. DOI: 10.1016/S0929-693X(12)71110-7 (in French).
- Roussey M., Desrues B., Turck D. et al. [Adult care centers for patients with cystic fibrosis: prerequisites and practical organization. Cystic Fibrosis Care Centers of Rennes and Lille]. *Rev. Mal. Respir.* 2000; 17 (3, Pt 2): 733–738. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/12252076> (in French).
- Weber H.C., Robinson P.F., Saxby N. et al. Do children with cystic fibrosis receiving outreach care have poorer clinical outcomes than those treated at a specialist cystic fibrosis centre? *Aust. J. Rural Health*. 2017; 25 (1): 34–41. DOI: 10.1111/ajr.12334.
- Singh J., Towns S., Jayasuriya G. et al. Fitzgerald, transition to adult care in cystic fibrosis: The challenges and the structure. *Paediatr. Respir. Rev.* 2022; 41: 23–29. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.009.
- Burgel P.R., Burnet E., Regard L., Martin C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: the implications for adult care. *Chest*. 2023; 163 (1): 89–99. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.004.
- Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S3–S22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- Rang C., Keating D., Wilson J., Kotsimbos T. Re-imagining cystic fibrosis care: next generation thinking. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 1902443. DOI: 10.1183/13993003.02443-2019.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- 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.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3
- Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. М.: Медпрактика-М; 2023. Доступно на: <https://audit-orfan.clin-reg.ru/mv.html>
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год. М.: Медпрактика-М; 2024. Доступно на: <https://audit-orfan.clin-reg.ru/mv.html>
- Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. М.: Медпрактика-М; 2025. Доступно на: <https://www.researchgate.net/publication/391523469>
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- 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.
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жемай 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.
- 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.
- Кондратенко О.В., Джовмардова Е.Д., Лямин А.В. Опыт микробиологического мониторинга микрофлоры респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом на фоне терапии комбинированным препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 904–909. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221.
- Васенева Ю.О., Вахлова И.В., Ворошила Е.С., Зорников Д.Л. Влияние CFTR-модуляторов на микробную дыхательных путей и потребность в антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. *Уральский медицинский журнал*. 2025; 24 (4): 128–141. DOI: 10.52420/umj.24.4.128.
- Амелина Е.Л., Кагазеев Р.У., Красовский С.А. и др. Таргетная терапия у взрослых больных муковисцидозом: влияние на течение инфекции нижних дыхательных путей и эффективность антибактериального лечения по данным регистра Российской Федерации. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 189–200. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-189-200.

Поступила: 31.12.25
Принята к печати: 02.04.26

References

- Mahadeva R., Webb K., Westerbeek R.C. et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ*. 1998; 316 (7147): 1771–1775. DOI: 10.1136/bmj.316.7147.1771.
- Johnson C., Butler S.M., Konstan M.W. et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center-based analysis. *Chest*. 2003; 123 (1): 20–27. DOI: 10.1378/chest.123.1.20.
- Bellon G. [Cystic fibrosis: centers and care networks organization]. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (Suppl. 1): S44–S46. DOI: 10.1016/S0929-693X(12)71110-7 (in French).
- Roussey M., Desrués B., Turck D. et al. [Adult care centers for patients with cystic fibrosis: prerequisites and practical organization. Cystic Fibrosis Care Centers of Rennes and Lille]. *Rev. Mal. Respir.* 2000; 17 (3, Pt 2): 733–738. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/12252076> (in French).
- Weber H.C., Robinson P.F., Saxby N. et al. Do children with cystic fibrosis receiving outreach care have poorer clinical outcomes than those treated at a specialist cystic fibrosis centre? *Aust. J. Rural Health.* 2017; 25 (1): 34–41. DOI: 10.1111/ajr.12334.
- Singh J., Towns S., Jayasuriya G. et al. Fitzgerald, transition to adult care in cystic fibrosis: The challenges and the structure. *Paediatr. Respir. Rev.* 2022; 41: 23–29. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.009.
- Burgel P.R., Burnet E., Regard L., Martin C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: the implications for adult care. *Chest*. 2023; 163 (1): 89–99. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.004.
- Conway S., Balfour-Lynn I.M., De Rijcke K. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S3–S22. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.009.
- Rang C., Keating D., Wilson J., Kotsimbos T. Re-imagining cystic fibrosis care: next generation thinking. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 1902443. DOI: 10.1183/13993003.02443-2019.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- 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.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 (in Russian).
- Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021]. Moscow: Medpraktika-M; 2023. Available at: <https://audit-orfan.clin-reg.ru/mv.html> (in Russian).
- Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al., eds. [Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022]. Moscow: Medpraktika-M; 2024. Available at: <https://audit-orfan.clin-reg.ru/mv.html> (in Russian).
- Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., 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> (in Russian).
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- 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.
- 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).
- Kondratyeva E.I., Odinaeva 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).
- Kondratenko O.V., Dzhovmardova E.D., Lyamin A.V. [Experience of microbiological monitoring of the respiratory tract microflora in patients with cystic fibrosis during therapy with the combination drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (6): 904–909. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4221 (in Russian).
- Vasenyova Y.O., Vakhlova I.V., Voroshilina E.S., Zornikov D.L. [The Impact of CFTR modulators on the airway microbiome and the need for antibacterial therapy in children with cystic fibrosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2025; 24 (4): 128–141. DOI: 10.52420/umj.24.4.128 (in Russian).
- Amelina E.L., Kagazhev R.U., Krasovskiy S.A. et al. [Targeted therapy in adult patients with cystic fibrosis: impact on the course of lower respiratory tract infections and the effectiveness of antibacterial treatment according to the registry of the Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 189–200. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-189-200 (in Russian).

Received: December 31, 2025

Accepted for publication: April 02, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Одинаева Нурино Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-00; e-mail: nig05@mail.ru (SPIN-код: 1011-1896; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nurino D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (498) 699-53-00; e-mail: nig05@mail.ru (SPIN-code: 1011-1896; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

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, Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; Researcher, Cystic Fibrosis Research and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (SPIN-code: 9696-0770; Author ID: 1124891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Ковалев Виктор Николаевич — заведующий отделением 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

Viktor N Kovaliev, Head of the Cystic Fibrosis Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (498) 699-53-20 mucoviscidozRF@med-gen.ru

Пуркин Георгий Васильевич — врач-педиатр отделения муковисцидоза 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.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0087-8268>)

Georgy V. Tsurkin, Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (498) 699-53-20; e-mail: mucoviscidozRF@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0087-8268>)

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 муко-

висцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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>)

Анна Ю. Воронкова, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus Author ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaitė, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician, Cystic Fibrosis Department,

Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus Author ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

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.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus Author 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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus Author ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Одинаева Н.Д. — анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Фатхуллина И.Р. — анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Ковалев В.Н. — анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

Цуркин Г.В. — существенный вклад в получение и внесение данных, коррекция текста, внесение правок

Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение и внесение данных в регистр, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи, коррекция текста, внесение правок

Жекайте Е.К. — анализ данных и интерпретация результатов, существенный вклад в получение и внесение данных в регистр

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

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

Odinaeva N.D. — data analysis and interpretation of the results, significant (important) revision to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Fatkhullina I.R. — data analysis and interpretation of the results, significant contribution to data acquisition and entry into the registry

Kovalev V.N. — data analysis and interpretation of the results, significant contribution to data acquisition and entry into the registry

Tsurkin G.V. — significant contribution to obtaining and entering the data, text correction and editing

Voronkova A.Yu. — significant contribution to data acquisition and entry into the registry, data analysis and results interpretation, article writing, proofreading, and revision

Zhekaitė E.K. — data analysis and interpretation of the results, significant contribution to obtaining and entering data into the registry

Kondratyeva E.I. — study concept and design, article idea, formal description of the problem, data acquisition, data analysis and interpretation of the results, significant (important) revision to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

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.

Динамика состояния околоносовых пазух и легких у детей с муковисцидозом по данным компьютерной томографии на терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор

Е.К.Жекайте^{1,2} ✉, Д.А.Кулешов³, А.Ю.Воронкова^{1,2}, Д.П.Поляков^{4,5}, Е.И.Кондратьева^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, влад. 24А, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Резюме

Полипозный риносинусит (ПРС) — одно из основных проявлений муковисцидоза (МВ). Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) — CFTR-модулятор, при использовании которого посредством восстановления трансмембранной проводимости улучшается функция легких и предотвращается прогрессирование ПРС при МВ. **Целью** исследования являлась оценка динамики рентгенологической картины околоносовых пазух (ОНП) и органов грудной клетки (ОГК) у детей, получающих CFTR-модулятор ЭТИ. **Материалы и методы.** Проведено обследование детей с МВ ($n = 22$). Рентгенологическое обследование проводилось в объеме компьютерной томографии (КТ) ОНП и ОГК до и через 12 мес. терапии препаратом ЭТИ. Оценка объема поражения ОНП проводилась по шкале Ланда—Маккея. Оценка объема поражения легких проводилась по шкале Brody. Также определялись показатели функции легких (форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), %) и проводимости пота. **Результаты.** Выявлено значимое снижение суммы баллов по шкале Ланда—Маккея с 15 до 5,5, выраженная положительная динамика в отношении редукции слизистых пробок в периферических отделах, уменьшение перибронхиальной инфильтрации, консолидации легочной ткани и воздушных ловушек. Установлено повышение показателя ФЖЕЛ с 88,5 (84,0–102,3) до 101 (92,5–102,3) %, показателя ОФВ₁ — с 87,5 (77,8–106,0) до 105 (96,0–110,5) %, снижение потовой пробы — с 113,0 (101,0–120,0) до 63,0 (50,0–77,0) ммоль / л. **Заключение.** Продemonстрирована высокая эффективность препарата ЭТИ при терапии ПРС, улучшении показателей функции легких и снижение показателей потовой пробы.

Ключевые слова: муковисцидоз, полипозный риносинусит, компьютерная томография околоносовых пазух, компьютерная томография органов грудной клетки, таргетная терапия, CFTR-модуляторы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Комплексный анализ гено-, фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (№ 122032300396-1).

Этическая экспертиза. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» и форма добровольного информированного согласия одобрены 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. При переходе на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» на заседании от 21.02.21 (протокол № 1 / 2).

© Жекайте Е.К. и соавт., 2026

Для цитирования: Жекайте Е.К., Кулешов Д.А., Воронкова А.Ю., Поляков Д.П., Кондратьева Е.И. Динамика состояния околоносовых пазух и легких у детей с муковисцидозом по данным компьютерной томографии на терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 237–246. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-237-246

Changes in the paranasal sinuses and lungs in children with cystic fibrosis according to computed tomography during therapy with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

Elena K. Zhekaite^{1,2} ✉, Dmitry A. Kuleshov³, Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Dmitry P. Polyakov^{4,5}, Elena I. Kondratyeva^{1,2}

- ¹ Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Kominterna 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia
- ² Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ³ Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia
- ⁴ Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia": Volokolamskoe shosse 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia
- ⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, build. 6, Moscow, 117513, Russia

Abstract

Polypous rhinosinusitis (PRS) is one of the main manifestations of cystic fibrosis (CF). Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) is a CFTR modulator that improves lung function and prevents the progression of PRS in CF by restoring transmembrane conductance. **The aim** of the study was to evaluate the dynamics of the radiographic image of the paranasal sinuses (PNS) and chest organs (CHO) in children receiving the CFTR modulator ETI. **Methods.** An examination of children with CF ($n = 22$) was conducted. X-ray examination was performed in the amount of computed tomography (CT) of the PNS and CHO before and after 12 months of therapy with ETI. The volume of PNS damage was assessed according to the Land – Mackay scale. The volume of lung damage was assessed according to the Brody scale. Lung function parameters (forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and sweat conductivity) were also determined. **Results.** A significant decrease in the Land – Mackay score from 15 to 5.5, marked improvements in the reduction of mucus plugs in the peripheral areas, a decrease in peribronchial infiltration, consolidation of lung tissue, and air traps were observed. An increase in FVC from 88.5% (84.0% – 102.3%) to 101% (92.5% – 102.3%), FEV₁ from 87.5% (77.8% – 106.0%) to 105% (96.0% – 110.5%), and a decrease in sweat test from 113.0 (101.0 – 120.0) mmol/L to 63.0 (50.0 – 77.0) mmol/L were observed. **Conclusion.** ETI has been demonstrated to be highly effective in the treatment of PRS by improving lung function and reducing sweat test values.

Key words: cystic fibrosis, polypous rhinosinusitis, computed tomography of the paranasal sinuses, computed tomography of the chest, targeted therapy, CFTR modulators.

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

Funding. This work was carried out as part of the state contract "Comprehensive Analysis of Genotypic and Phenotypic Correlations in Cystic Fibrosis and Primary Ciliary Dyskinesia" (No.122032300396-1).

Ethical review. The "Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry" project and the voluntary informed consent form were approved on December 20, 2012, by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics. The voluntary informed consent form with modifications for the transition to the new registry format was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics at a meeting on February 21, 2021 (Minutes No.1/2).

© Zhekaite E.K. et al., 2026

For citation: Zhekaite E.K., Kuleshov D.A., Voronkova A.Yu., Polyakov D.P., Kondratyeva E.I. Changes in the paranasal sinuses and lungs in children with cystic fibrosis according to computed tomography during therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 237–246 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-237-246

Распространенность хронического риносинусита с назальным полипозом (ХРСсНП) среди детей с муковисцидозом (МВ), по данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2023), составила 37,6 %, у 34,2 % из них выявлен синусит без назального полипоза (ХРСбНП). Данное осложнение имеет закономерную тенденцию к увеличению с возрастом — от 72,2 % у детей до 82,3 % — у взрослых [1].

ХРСсНП рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор в отношении течения бронхолегочного поражения в связи с тем, что встречаемость генетического варианта гена *CFTR* F508del в гомозиготном состоянии, относящегося к «тяжелым» мутациям, среди пациентов детского возраста с назальным полипозом выше, как и потребность в системной антибактериальной и ингаляционной терапии [2].

Преобладание таких осложнений МВ, как поражение печени, остеопороз, МВ-зависимый сахарный диабет у пациентов с полипозным риносинуситом (ПРС) свидетельствует о вкладе ХРСсНП в тяжесть течения заболевания. Это дает возможность определения назального полипоза в качестве предиктора более тяжелого течения МВ в целом [2].

Нарушение функции белка CFTR приводит к образованию очень вязкой слизи, которая заполняет брон-

хи, вызывая хроническое воспаление, инфекции, повреждение и необратимое расширение стенок бронхов — бронхоэктазы (БЭ) [3].

В респираторной медицине существует догма, что БЭ, как правило, необратимы. При БЭ просвет бронха может быть либо заполнен слизью, либо его стенка может быть утолщена. Во многих случаях будет присутствовать сочетание этих процессов, их дифференциация может быть затруднена, поскольку слой слизи, покрывающий внутреннюю стенку дыхательных путей, будет выглядеть по данным компьютерной томографии (КТ) так же, как обычное утолщение стенки [4].

В последние годы КТ околоносовых пазух (ОНП) и органов грудной клетки (ОГК) при МВ приобретает все большее значение, поскольку позволяет напрямую визуализировать структурные изменения в очень раннем возрасте [5].

Терапия CFTR-модуляторами массово стартовала в Российской Федерации в 2021 г. и была представлена двумя препаратами — лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ). Несмотря на значительное улучшение нутритивного статуса у пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор, отмечалось прогрессирование ХРСсНП и у некоторых

детей потребовалось его оперативное лечение [6]. При назначении тройной комбинации CFTR-модулятора, в свою очередь, продемонстрирована высокая эффективность в отношении купирования клинических проявлений ХРСсНП [7], а пролонгированное наблюдение позволит дать объективную оценку эффективности таргетной терапии.

Тем не менее по данным ряда исследований появляется информация об обратимости структурных изменений в легких [4]. Обратимость БЭ была обнаружена у 12 (5 %) из 235 пациентов детского возраста, получавших лечение ЭТИ, и подтверждена уменьшением диаметра просвета бронхов с $3,9 \pm 0,9$ до $3,2 \pm 1,1$ мм ($p < 0,001$), тогда как у взрослых пациентов с МВ он увеличился без обратимости (с $3,5 \pm 1,1$ до $3,6 \pm 1,2$ мм; $p = 0,002$). Обратимость наблюдалась при цилиндрических (а не варикозных или мешковидных) БЭ [4]. Следует отметить, что по результатам другого исследования визуализации с использованием системы оценки PRAGMA-CF (Перт-Роттердамская шкала морфометрического анализа для пациентов с МВ) на основе КТ, которая также является методом визуального анализа, не выявлено уменьшения БЭ у пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше, получавших лечение ЭТИ [8]. Данные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в детской популяции пациентов с МВ.

Хотя КТ ОНП и / или ОГК используются достаточно давно, методы претерпели значительные изменения с течением времени [9, 10], а в эпоху таргетной терапии результаты данных исследований позволяют понять динамику поражений и существенно влиять на определение объемов муколитической и антибактериальной базисной терапии.

Целью исследования являлась оценка динамики рентгенологической картины ОНП и легких у детей, получающих CFTR-модулятор ЭТИ.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с МВ и ХРСсНП ($n = 22$: 10 (45,5 %) мальчиков, 12 (54,5 %) девочек; средний возраст — $10,4 \pm 3,2$ года, медиана (*Me*) возраста — 10,5 года ($Q1 - 8,5$ и $Q3 - 12,3$); средний возраст установления диагноза — $1,5 \pm 2,7$ года, *Me* ($Q1-Q3$) — 0,15 (0,1–4,1), наблюдаемые в Центре наследственных болезней органов дыхания Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

Во время динамических визитов оценивались жалобы на нарушение носового дыхания.

Рентгенологическое обследование проводилось в объеме КТ ОНП до и через 12–15 мес. терапии препаратом ЭТИ, с алгоритмом реконструкции КТ высокого разрешения (КТВР) и многоплоскостной реконструкцией полученных изображений. Оценка объема поражения ОНП проводилась по шкале Ланда–Маккея (1993) с полуколичественной оценкой

изменений следующих групп ОНП с обеих сторон: верхнечелюстные; передние и задние решетчатые пазухи, клиновидные пазухи, лобные пазухи и остиеатальные комплексы. Степень поражения каждой пазухи оценивалась визуально, по шкале от 0 до 2, где 0 — отсутствие поражения, 1 — частичное поражение пазухи, 2 — субтотальное / тотальное поражение пазухи, с дальнейшим сложением результатов оценки [11].

Оценка объема поражения легких проводилась по шкале Brody (2004) с оценкой КТ-изменений в центральных и периферических отделах легких (максимум — 243 балла). Оценивалась степень выраженности следующих патологических изменений:

- размеры и число бронхо- и бронхиолоэктазов;
- наличие патологического содержимого в бронхах;
- наличие и выраженность перибронхиальной инфильтрации;
- наличие инфильтративных изменений паренхимы легкого (в виде участков «матового стекла» и консолидации);
- наличие и выраженность симптома мозаичной плотности, в частности «воздушных ловушек».

Степень поражения выделенными патологическими изменениями также оценивается визуально, варьируется от 0 до 3 и рассчитывается отдельно для каждой доли с дальнейшим сложением результатов оценки. Таким образом, максимальное значение по шкале Brody составило 243 балла [12].

Исследование функции внешнего дыхания проводилось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), исследования выполнялись в соответствии с критериями Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) обществ [13].

Проводимость пота определялась на аппарате Nanoduct (ELITechGroup, США). Значения до 50 ммоль / л расценивались как нормальные, пограничный результат — 50–80 ммоль / л, положительный результат — > 80 ммоль / л [14].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 27 (IBM). Для описания количественных данных использовалась непараметрическая статистика (*Me* и 1-й и 3-й квартили). Оценка «до–после» проводилась с применением критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Диагноз МВ устанавливался согласно клиническим рекомендациям по МВ [7], ПРС диагностировался врачом-оториноларингологом по данным КТ ОНП.

В изучаемой группе у 2 (9 %) детей выявлен «мягкий» генотип, у 20 (91 %) — «тяжелый». Мекониевый илеус в анамнезе был установлен у 2 (9 %) пациентов, цирроз — у 1 (4,5 %) ребенка; у 1 (4,5 %) пациента выявлен генотип F508del/F508del, у 19 (86,5 %) —

F508del/другой, у 2 (9 %) — другой / другой патогенные варианты.

Микробная флора верхних дыхательных путей у 15 (68 %) пациентов была представлена *Staphylococcus aureus*, у 5 (23 %) — *Pseudomonas aeruginosa*, у 2 (9 %) — метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA).

Ме (Q1–Q3) периода терапии препаратом ЭТИ составила 406 (309–490) дня.

При осмотре пациентов до старта терапии у 16 (73 %) детей фиксировались жалобы на нарушение носового дыхания. На момент динамических визитов при проведении контрольных КТ ОНП ни один ребенок данных жалоб не предъявлял.

При оценке объема поражения ОНП по шкале Ланда–Маккея до и на фоне таргетной терапии выявлено общее снижение с 15 до 5,5 баллов, что свидетельствует о регрессе клинических проявлений ПРС (табл. 1).

На рис. 1 продемонстрировано восстановление воздушности ОНП на фоне терапии препаратом ЭТИ, а также уменьшение степени утолщения слизистых оболочек пазух, на примере одного из пациентов.

Терапия CFTR-модулятором значительно повлияла на функцию легких, увеличив показатель ФЖЕЛ на 12 % и показатель ОФВ₁ > 15 %. Показатели пото-

вой пробы снизились, достигнув пограничных значений ($p < 0,001$) (см. табл. 1).

При оценке морфологических признаков изменений в легких по шкале Brody показана выраженная положительная динамика в отношении редукции слизистых пробок в кортикальных и периферических отделах, уменьшения перибронхиальной инфильтрации, а также консолидации легочной ткани и уменьшения воздушных ловушек (табл. 2). Несмотря на существенные изменения при анализе многих показателей, значимого регресса в отношении числа и размеров БЭ не получено (см. табл. 2).

Рентгенологическая картина легких одного из пациентов представлена на рис. 2. До старта таргетной терапии в обоих легких определяются множественные БЭ, заполненные патологическим содержимым и выраженной перибронхиальной инфильтрацией, а также множественные сгруппированные мелкие очаги «матового стекла», в т. ч. по типу «деревя в почках», соответствующие воспалительным изменениям мелких бронхов. Через 2 года терапии CFTR-модулятором можно наблюдать значительную положительную динамику. Однако БЭ значимой динамики не претерпели.

Таблица 1
Динамика рентгенологической картины околоносовых пазух, функции внешнего дыхания и потовой пробы у детей с муковисцидозом на терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (n = 22)

Table 1
Changes in radiographic picture of paranasal sinuses, lung function, and sweat test in children with cystic fibrosis during therapy with ellexacafтор/tezacafтор/ivacafтор (n = 22)

Анатомический элемент / показатель	Точка исследования	Результат, Ме (Q1–Q3)	p
Лобные пазухи, баллы	0	0 (0,0–4,0)	0,022
	1	0 (0,0–1,3)	
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2 (1,0–3,0)	0,008
	1	1 (0,0–2,0)	
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2 (1,0–3,0)	0,001
	1	1 (0,0–1,3)	
Верхнечелюстные пазухи, баллы	0	4,0 (2,0–4,0)	< 0,001
	1	1,0 (1,0–2,0)	
Клиновидные пазухи, баллы	0	3 (1,0–4,0)	< 0,001
	1	1 (0,0–2,0)	
Остеомиетальный комплекс, баллы	0	4 (2,0–4,0)	< 0,001
	1	0 (0,0–2,0)	
Оценка по шкале Ланда–Маккея, баллы	0	15 (8,8–18,0)	< 0,001
	1	5,5 (1,8–8,3)	
ФЖЕЛ, %	0	88,5 (84,0–102,3)	< 0,001
	1	101 (92,5–102,3)	
ОФВ ₁ , %	0	87,5 (77,8–106,0)	< 0,001
	1	105 (96,0–110,5)	
Потовый тест, ммоль / л	0	113,0 (101,0–120,0)	< 0,001
	1	63,0 (50,0–77,0)	

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; p-критерий Уилкоксона «до–после»; шкала Ланда–Маккея.

Note: Study points: 0 – before the start of targeted therapy, 1 – during the targeted therapy; Wilcoxon's p-test "before-after"; Landa – McKay scale.

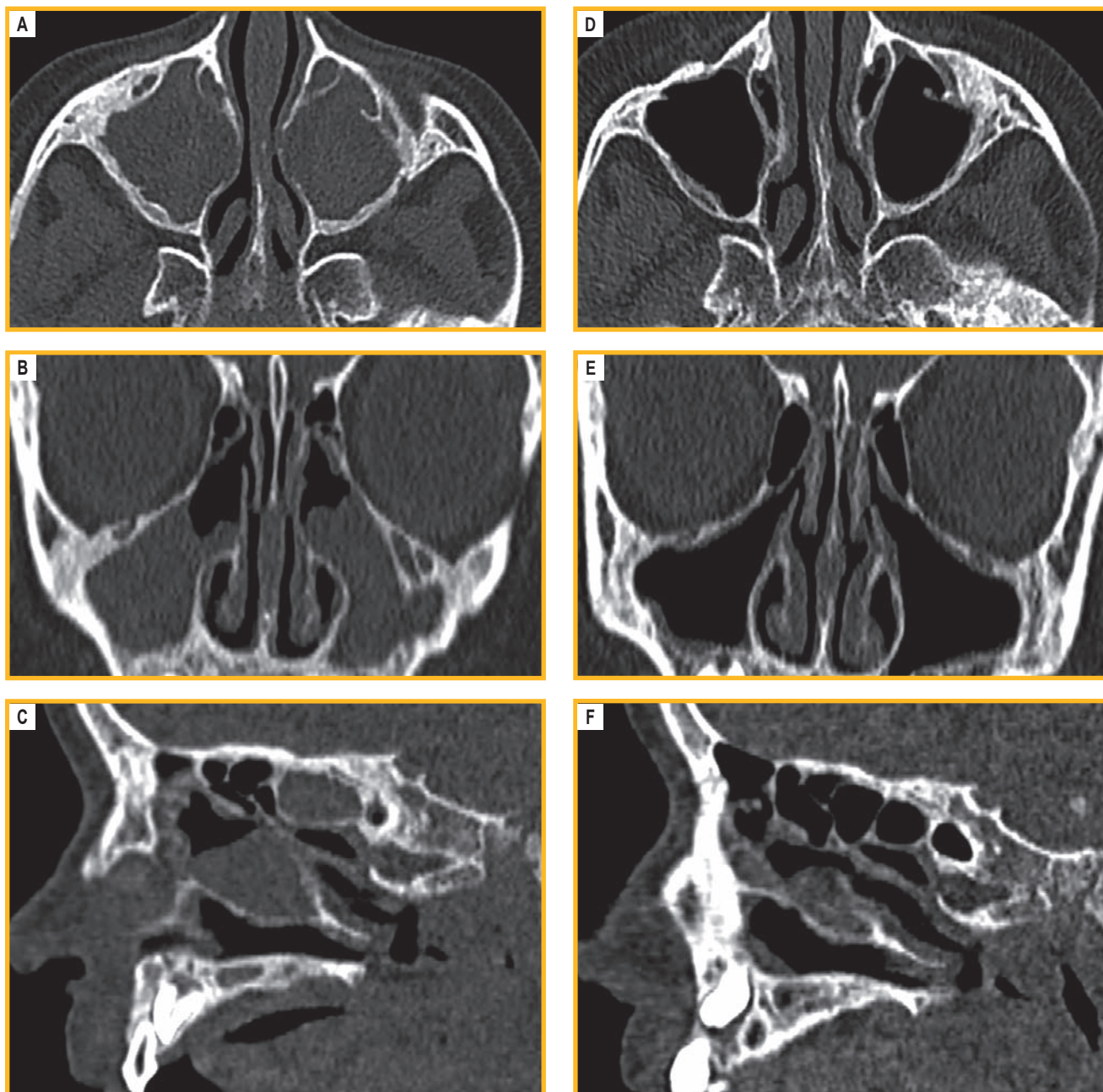


Рис. 1. Данные компьютерной томографии высокого разрешения околоносовых пазух пациента с муковисцидозом: А, В, С — до старта терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор: определяется тотальное утолщение слизистых оболочек верхнечелюстных пазух и большинства видимых ячеек решетчатых пазух, вероятно, с формированием множественных полипов, также отмечается деформация медиальных стенок верхнечелюстных пазух с обеих сторон; D, E, F — результаты того же пациента после терапии: выраженная положительная динамика в виде уменьшения степени утолщения слизистых оболочек описанных пазух с сохранением единичных участков утолщения слизистой в верхнечелюстных пазухах

Figure 1. High-resolution computed tomography of the paranasal sinuses of a patient with cystic fibrosis: A, B, C — before the start of therapy with elhexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: total thickening of the mucous membranes of the maxillary sinuses and most of the visible cells of the ethmoid sinuses is seen, probably with the formation of multiple polyps, as well as deformation of the medial walls of the maxillary sinuses on both sides; D, E, F — results of the same patient after therapy: pronounced positive change in the form of a decrease in the degree of thickening of the mucous membranes of the described sinuses with the preservation of isolated small areas of mucosal thickening in the maxillary sinuses

Обсуждение

Оценка эффективности таргетной терапии осуществляется в соответствии с клиническими и методическими рекомендациями [15, 16]. Наряду с физикальным осмотром, лабораторными и функциональными методами, высокую значимость имеют рентгенологические методы, такие, как КТ ОНП и / или ОГК. Это обусловлено поражением в первую очередь эпителия

верхних и нижних дыхательных путей с последующей их колонизацией патогенной микробной флорой.

ХРСсНП у пациентов с МВ обычно появляется в раннем детском возрасте и постепенно прогрессирует к подростковому периоду. В связи с высокой распространенностью, значительным ухудшением качества жизни, а у части детей — необходимостью оперативного лечения при данном осложнении требуется регулярное наблюдение [2].

Таблица 2
Динамика рентгенологической картины органов грудной клетки у детей с муковисцидозом на терапии
элексафтор / тезакафтор / ивакафтор (n = 22); баллы

Table 2

Changes in chest X-ray images in children with cystic fibrosis treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (n = 22); points

Анатомический элемент / показатель	Точка исследования	Результат, Ме (Q1–Q3)	p
БЭ	0	0,0 (0,0–9,5)	0,893
	1	2,0 (0,0–9,0)	
БЭ в кортикальных отделах	0	0,0 (0,0–3,0)	0,655
	1	1,0 (0,0–3,0)	
БЭ в субплевральных отделах	0	0,0 (0,0–4,0)	1,000
	1	1,0 (0,0–5,0)	
Множитель размеров БЭ	0	0,0 (0,0–2,5)	0,465
	1	1,0 (0,0–2,7)	
Наибольший размер БЭ	0	0,0 (0,0–4,0)	0,357
	1	1,0 (0,0–4,0)	
Средний размер БЭ	0	0,0 (0,0–2,0)	0,276
	1	1,0 (0,0–3,0)	
Слизистые пробки	0	4,0 (0,0–14,0)	< 0,001
	1	0,0 (0,0–2,0)	
Слизистые пробки в кортикальных отделах	0	1,0 (0,0–7,0)	0,005
	1	0,0 (0,0–0,0)	
Слизистые пробки в периферических отделах	0	3,0 (0,0–9,0)	< 0,001
	1	1,0 (0,0–2,0)	
Утолщение стенок бронхов (стенки / перибронхиальная инфильтрация)	0	13,0 (7,0–29,0)	< 0,001
	1	3,0 (0,0–13,0)	
Утолщение бронхов в кортикальных отделах	0	8,0 (3,0–14,0)	< 0,001
	1	3,0 (0,0–7,0)	
Утолщение бронхов в субплевральных отделах	0	5,0 (2,0–11,0)	< 0,001
	1	1,0 (0,0–2,0)	
Выраженность толщины бронхов	0	2,5 (1,0–6,25)	0,003
	1	1,0 (0,0–1,0)	
Патология паренхимы	0	0,0 (0,0–4,0)	0,032
	1	0,0 (0,0–0,0)	
Выраженность консолидации (любого генеза)	0	0,0 (0,0–2,0)	0,017
	1	0,0 (0,0–0,0)	
Выраженность матового стекла	0	0,0 (0,0–0,0)	0,269
	1	0,0 (0,0–0,0)	
Выраженность кист и булл	0	0,0 (0,0–0,0)	1,000
	1	0,0 (0,0–0,0)	
Повышение воздушности	0	0,0 (0,0–11,0)	0,018
	1	0,0 (0,0–4,0)	
Выраженность «воздушных ловушек»	0	0,0 (0,0–11,0)	0,042
	1	0,0 (0,0–4,0)	
Размер «воздушных ловушек»	0	0,0 (0,0–5,0)	0,042
	1	0,0 (0,0–1,5)	

Примечание: БЭ – бронхоэктазы; точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; p-критерий Уилкоксона «до–после»; шкала Brody.

Note: Study points: 0 – before the start of targeted therapy, 1 – during the targeted therapy; p-Wilcoxon's "before–after" test; Brody scale.

С момента старта высокоэффективной таргетной терапии CFTR-модуляторами пристальное внимание было направлено как на легочные, так и внелегочные

проявления заболевания. В исследовании *A.L. Stapleton et al.* у 12 подростков и молодых взрослых уже через 7 дней наблюдалось улучшение качества жизни,

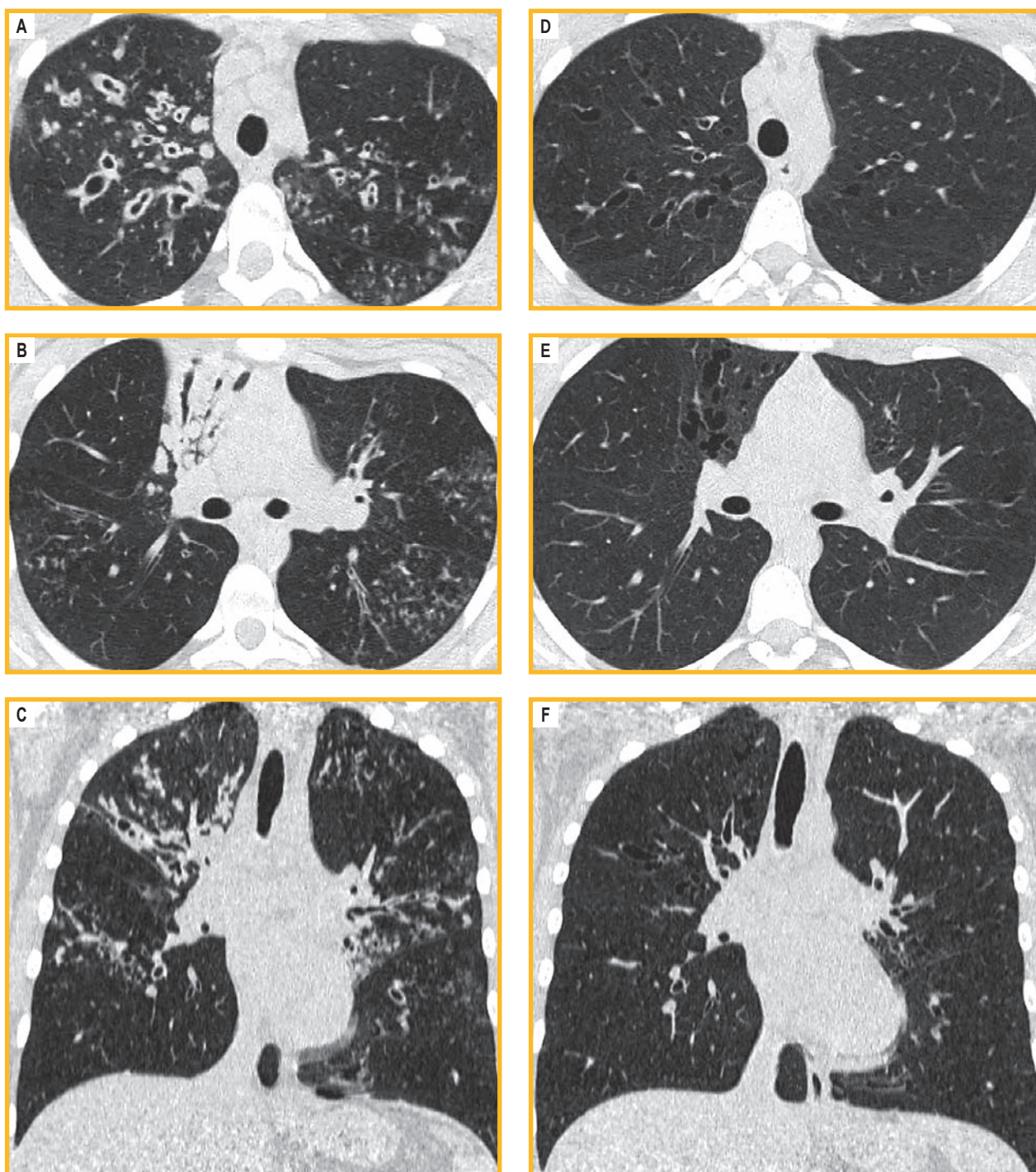


Рис. 2. Данные компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки пациента с муковисцидозом: А, В, С — до старта терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор; D, E, F — после 2 лет терапии

Figure 2. High-resolution computed tomography scans of the chest in a patient with cystic fibrosis: A, B, C — before starting elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy; D, E, F — after 2 years of therapy

которое сохранялось в течение 9 мес. и было связано с уменьшением образования полипов в носу и снижением утолщения слизистой ОНП по данным КТ [17]. *S.Di Gioia et al.* сообщалось о сходных результатах в когорте из 20 подростков, у 5 из которых выполнена КТ до и после лечения [18]. При этом были подтверждены предыдущие результаты двух дополнительных исследований у 22 детей и продемонстрировано значительное улучшение состояния ПРС, а также 23 подростков / молодых взрослых в течение 22 мес. терапии ЭТИ [19, 20].

В отечественной литературе первая серия случаев влияния ЭТИ на течение ХРСсНП была описана ранее — через $7,6 \pm 3,0$ мес. [21]. В данном исследовании оценивалась динамика через 12–18 мес.: оценка по шкале Ланда—Маккея снизилась до 5,5 балла vs 2,1 балла в первой серии случаев.

Очевидно, что небольшое число пациентов ограничивает возможность делать выводы из этих наблюдений. Однако по результатам обследования российских пациентов продемонстрированы наглядные измене-

ния КТ-картины ОНП, в т. ч. при оценке по шкале Ланда–Маккея, которые коррелируют с улучшением показателей функции легких и снижением показателя потовой пробы. По данным КТ продемонстрирована высокая степень плотности содержимого пазух носа до старта таргетной терапии со значительным улучшением через 1 год после начала лечения. Несмотря на субъективные ощущения пациентов и отсутствие жалоб, поражение ОНП полностью не устранялось, что указывает на персистирующее заболевание пазух носа. По данным наблюдения подтверждена рекомендация регулярного наблюдения за пациентами с МВ отоларингологом, даже если ХРСсНП протекает бессимптомно [15]. Это позволяет предположить, что изменение плотности содержимого ОНП может рассматриваться как объективный неинвазивный маркер эффективности CFTR-модуляторов.

Аналогичным образом можно расценивать изменения рентгенологической картины легких на фоне таргетной терапии. С одной стороны, прослеживается видимая положительная динамика посредством уменьшения патологического содержимого, изменения толщины стенок бронхов и перибронхиального воспаления, сокращения «воздушных ловушек». С другой стороны, необратимые изменения в легких, такие, как БЭ, на терапии CFTR-модуляторами сохранились в прежнем объеме.

Несмотря на то, что ранее обратное развитие дилатации бронхиальных стенок у маленьких детей было задокументировано в когорте AREST CF (Австралийская группа раннего респираторного наблюдения за пациентами с МВ) [22], также имеются исследования, по данным которых показано, что у взрослых может наблюдаться обратимая дилатация бронхиальных стенок на фоне плотной консолидации, что приводит к появлению термина «псевдобронхоэктазия» [23, 24]. Это подразумевает временное расширение дыхательных путей из-за окружающих паренхиматозных изменений, вызывающих соответствующее цилиндрической бронхоэктазии расширение. Уменьшение утолщения стенок бронхов и закупорки слизи при терапии ЭТИ было показано в исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии и КТ, однако изменений тяжелых структурных аномалий, таких как в исследуемой когорте детей с МВ, не показано [25–27].

На примере выборки из 67 пациентов с МВ (Ме (Q1–Q3), 25 (16–33,5) лет) отмечено увеличение ОФВ₁ и индекса массы тела, наблюдаемое через 3 мес. терапии ЭТИ и сохранявшееся в течение всего года терапии. Ни у одного из пациентов с МВ не наблюдалось ухудшения параметров КТ ОГК в течение 1 года терапии ЭТИ. При сравнении результатов КТ ОГК на исходном уровне и через 1 год наблюдения БЭ исходно присутствовали у 65 (97 %) пациентов с МВ, а через 1 год наблюдения их число уменьшилось до 7 (11 %). Одновременно утолщение стенок бронхов, отмеченное у 97 % пациентов, уменьшилось до 79 %, закупорка слизи с 96 % уменьшилась до 77 % и отсутствовала у 17 % [28]. Возможно, отсутствие динамики со стороны БЭ в проведенном исследовании определяется

малой выборкой пациентов, т. к. они уменьшились только в 11 % случаев [28].

Исследования влияния терапии ЭТИ на структурные изменения легких будут продолжаться. Современные компьютерные томографы могут обеспечить значительное снижение дозы облучения при эффективной дозе [29]. Это позволит дать более точную оценку структурных изменений при КТ ОНП и / или ОГК при динамическом наблюдении и оценить эффективность таргетной терапии у каждого индивидуума, а также определить дальнейшую тактику лечения.

Заключение

Таким образом, получены данные, подтверждающие высокую эффективность препарата ЭТИ не только в отношении функции легких и восстановления функции ионного хлорного канала по данным потовой пробы, но и профилактики и терапии ХРСсНП у пациентов с МВ.

Литература

1. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. М.: Медпрактика-М; 2025. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html>
2. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С. и др. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215.
3. Анаев Э.Х. Современные подходы к ведению пациентов с бронхоэктазией. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 81–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-81-91.
4. Wielpütz M.O., Mall M.A. Therapeutic improvement of CFTR function and reversibility of bronchiectasis in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (3): 2400234. DOI: 10.1183/13993003.00234-2024.
5. Crowley C., Connor O.J.O., Ciet P. The evolving role of radiological imaging in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (6): 575–585. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000828.
6. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Эффективность таргетной терапии лумакафтором / ивакафтором у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение). *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023; 1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58.
7. Поляков Д.П., Рамазанова П.И., Погодина А.А. и др. Модифицирующее действие таргетной терапии лумакафтором / ивакафтором на течение хронического риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2024; 89 (1): 88. DOI: 10.17116/otorino20248901175.
8. McNally P., Lester K., Stone G. et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older – the RECOVER Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (9): 917–929. DOI: 10.1164/rccm.202308-1317OC.
9. Stahl M. Sensitive markers to detect progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2100236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2021.
10. Bayfield K.J., Douglas T.A., Rosenow T. Time to get serious about the detection and monitoring of early lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2021; 76 (12): 1255–1265. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216085.
11. Zinreich S.J. Imaging for staging of rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 2004; 193: 19–23. DOI: 10.1177/00034894041130506.
12. Brody A.S., Klein J.S., Molina P.L. et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J. Pediatr.* 2004; 145 (1): 3–38. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.038.

13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/372_2
15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3
16. Союз педиатров России. Методические рекомендации: Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). 2023. Доступно на: <https://ostrovaru.com/2023/06/14/metodicheskie-rekomendacii-po-targetnoj-terapii-kistoznogo-fibroza-2023-goda/>
17. Stapleton A.L., Kimple A. J., Goralski J. L. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis*. 2022; 21 (5): 792–799. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.
18. Di Gioia S., Lucca F., Venditto L. et al. Efficacy of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Am. J. Otolaryngol.* 2024; 45 (3): 104236. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104236.
19. Castellanos C.X., Osterbauer B., Hasday S. et al. Improvement in sinonasal Quality-of-Life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13 (1): 72–75. DOI: 10.1002/alr.23036.
20. Bode S.F.N., Rapp H., Lienert N. et al. Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinu-nasal symptoms in children and adults with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2023; 280 (7): 3271–3277. DOI: 10.1007/s00405-023-07859-4.
21. Поляков Д.П., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Рамазанова П.И. Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений). *Медицинский совет*. 2023; (19): 78–87. DOI: 10.21518/ms2023-399.
22. Sly P.D., Gangell C.L., Chen L. et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (21): 1963–1970. DOI: 10.1056/NEJMoa1301725.
23. Agarwal R. Bronchiectasis in acute pneumonia Pseudobronchiectasis. *Chest*. 2007; 132 (6): 2054–2055. DOI: 10.1378/chest.07-1529.
24. Aung A.K., Thompson P.J., Teh B.M., McGrath C. Pseudobronchiectasis after pertussis and mycoplasma infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (3): 292–294. DOI: 10.1164/ajrcm.186.3.292.
25. Wucherpfennig L., Triphan S.M.F., Wege S. et al. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (6): 1053–1060. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.011.
26. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol.* 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
27. Middleton P.G., Simmonds N.J. Cystic fibrosis modulator therapy can reverse cystic bronchiectasis. *Respirol. Case Rep.* 2023; 11 (7): e01172. DOI: 10.1002/rcr2.11724.
28. Gushue C., Eisner M., Bai S. et al. Impact of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (8): 2308–2316. DOI: 10.1002/ppul.26485.
29. Moloney F., Kavanagh R.G., Ronan N.J. et al. Ultra-low-dose thoracic CT with model-based iterative reconstruction (MBIR) in cystic fibrosis patients undergoing treatment with cystic fibrosis transmembrane conductance regulators (CFTR). *Clin. Radiol.* 2021; 76 (5): 393.e9–393.e17. DOI: 10.1016/j.crad.2020.12.003.
30. Поступила: 30.12.25
Принята к печати: 05.03.26
31. patholgy in children with cystic fibrosis in the Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215 (in Russian).
32. Anae E.Kh. [Modern approaches to the management of patients with bronchoectasia]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (1): 81–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-81-91 (in Russian).
33. Wielpütz M.O., Mall M.A. Therapeutic improvement of CFTR function and reversibility of bronchiectasis in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (3): 2400234. DOI: 10.1183/13993003.00234-2024.
34. Crowley C., Connor O.J.O., Ciet P. The evolving role of radiological imaging in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2021; 27 (6): 575–585. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000828.
35. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu. et al. [Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up)]. *Arkhiv pediatrii i detskoy khirurgii*. 2023; 1 (1): 50–58. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58 (in Russian).
36. Polyakov D.P., Ramazanova P.I., Pogodina A.A. et al. [Modifying effect of targeted therapy for cystic fibrosis on the course of chronic rhinosinusitis]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2024; 89 (1): 88. DOI: 10.17116/otorino20248901175 (in Russian).
37. McNally P., Lester K., Stone G. et al. Improvement in lung clearance index and chest computed tomography scores with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis aged 12 years and older – the RECOVER Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (9): 917–929. DOI: 10.1164/rccm.202308-1317OC.
38. Stahl M. Sensitive markers to detect progression of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (1): 2100236. DOI: 10.1183/13993003.00236-2021.
39. Bayfield K.J., Douglas T.A., Rosenow T. Time to get serious about the detection and monitoring of early lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2021; 76 (12): 1255–1265. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216085.
40. Zinreich S.J. Imaging for staging of rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 2004; 193: 19–23. DOI: 10.1177/00034894041130506.
41. Brody A.S., Klein J.S., Molina P.L. et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J. Pediatr.* 2004; 145 (1): 3–38. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.038.
42. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
43. 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).
44. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 (in Russian).
45. Union of Pediatricians of Russia. [Guidelines: Targeted therapy for Cystic fibrosis]. 2023. Available at: <https://ostrovaru.com/2023/06/14/metodicheskie-rekomendacii-po-targetnoj-terapii-kistoznogo-fibroza-2023-goda/> (in Russian).
46. Stapleton A.L., Kimple A. J., Goralski J. L. et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibrosis*. 2022; 21 (5): 792–799. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.
47. Di Gioia S., Lucca F., Venditto L. et al. Efficacy of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Am. J. Otolaryngol.* 2024; 45 (3): 104236. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104236.
48. Castellanos C.X., Osterbauer B., Hasday S. et al. Improvement in sinonasal Quality-of-Life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13 (1): 72–75. DOI: 10.1002/alr.23036.
49. Bode S.F.N., Rapp H., Lienert N. et al. Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinu-nasal symptoms in children and adults with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2023; 280 (7): 3271–3277. DOI: 10.1007/s00405-023-07859-4.
50. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Chronic polypos rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ

References

1. Amelina E.L., Kashirskaya N.YU., Kondratyeva E.I. et al. eds. [Cystic fibrosis patient registry in the Russian Federation. 2023]. Moscow: Medpraktika-M; 2025. Available at: <https://mukoviscidoz.org/mukovistsidoz-v-rossii.html> (in Russian).
2. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S. et al. [Chronic polypos rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ

22. Sly P.D., Gangell C.L., Chen L. et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (21): 1963–1970. DOI: 10.1056/NEJMoa1301725.
23. Agarwal R. Bronchiectasis in acute pneumonia Pseudobronchiectasis. *Chest.* 2007; 132 (6): 2054–2055. DOI: 10.1378/chest.07-1529.
24. Aung A.K., Thompson P.J., Teh B.M., McGrath C. Pseudobronchiectasis after pertussis and mycoplasma infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (3): 292–294. DOI: 10.1164/ajrccm.186.3.292.
25. Wucherpfennig L., Triphan S.M.F., Wege S. et al. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (6): 1053–1060. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.011.
26. Bec R., Reynaud-Gaubert M., Arnaud F. et al. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor: early report. *Eur. J. Radiol.* 2022; 154: 110421. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110421.
27. Middleton P.G., Simmonds N.J. Cystic fibrosis modulator therapy can reverse cystic bronchiectasis. *Respirol. Case Rep.* 2023; 11 (7): e01172. DOI: 10.1002/rcr2.11724.
28. Gushue C., Eisner M., Bai S. et al. Impact of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58 (8): 2308–2316. DOI: 10.1002/ppul.26485.
29. Moloney F., Kavanagh R.G., Ronan N.J. et al. Ultra-low-dose thoracic CT with model-based iterative reconstruction (MBIR) in cystic fibrosis patients undergoing treatment with cystic fibrosis transmembrane conductance regulators (CFTR). *Clin. Radiol.* 2021; 76 (5): 393.e9–393.e17. DOI: 10.1016/j.crad.2020.12.003.

Received: December 30, 2025

Accepted for publication: March 05, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-код: 2978-5075; Scopus Author ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (SPIN-code: 2978-5075; Scopus Author ID: 57216849405; Web of Science Researcher ID: K-2207-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Кулешов Дмитрий Андреевич — к. м. н., врач-рентгенолог Центра дифференциальной диагностики и реабилитации органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-01; e-mail: dimson1994@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2515-2807>)

Dmitry A. Kuleshov, Candidate of Medicine, Radiologist, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-01; e-mail: dimson1994@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2515-2807>)

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.: (495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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, Research Centre for Medical Genetics; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.:

(495) 324-20-24; e-mail: voronkova111@yandex.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>)

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением детской оториноларингологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12, e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Dmitry P. Polyakov, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Head of the Department of Pediatric Otolaryngology, Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia”; Associate Professor, Department of Otolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuous Education and Professional Development, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 968-69-12, e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus Author 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, Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus Author ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Жекайте Е.К. — создание базы данных, интерпретация данных, написание текста

Кулешов Д.А. — создание базы данных, интерпретация данных, редактирование текста

Воронкова А.Ю. — создание базы данных

Поляков Д.П. — дизайн исследования

Кондратьева Е.И. — идея, разработка концепции и дизайн исследования, редактирование текста

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

Authors Contribution

Zhekaite E.K. — database creation, data interpretation, writing text

Kuleshov D.A. — database creation, data interpretation, text editing

Voronkova A.Yu. — database creation

Polyakov D.P. — research design

Kondratyeva E.I. — idea, concept development and research design, 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.

Легочный альвеолярный протеиноз

С.Н.Авдеев¹ ✉, З.М.Мерзоева¹, Н.В.Трушенко^{1,2}, З.Г.Берикханов¹, Е.А.Тарабрин¹

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

Резюме

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — это редкий синдром, при котором происходит аномальное накопление (липо-)протеинового материала в альвеолах, часто обусловленное снижением сигнальной активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* — GM-CSF), дисфункцией альвеолярных макрофагов или нарушением метаболизма сурфактанта. Аутоиммунный ЛАП (аЛАП) составляет 90 % всех случаев ЛАП, его распространенность — 7–10 случаев на 1 млн в общей популяции. **Целью** работы являлось обобщение современных подходов к диагностике и лечению ЛАП на основе актуальных клинических рекомендаций. **Заключение.** Неспецифическая клиническая картина, рентгенологические данные и нормальные результаты рутинных лабораторных исследований часто приводят к ошибочной диагностике ЛАП и задержке установления диагноза. Тесты на аутоантитела к GM-CSF в сыворотке крови произвели революцию в диагностике аЛАП и в большинстве случаев сделали биопсию легких ненужной. Терапия ЛАП значительно изменилась за последние годы, в рекомендациях Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS, 2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения. Полный лечебный лаваж, исторически являвшийся методом лечения 1-й линии, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая результаты многочисленных высококачественных исследований, опубликованных в последние годы. В случае рефрактерного аЛАП в рекомендациях ERS уточняются последовательность лечения, в которой ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии.

Ключевые слова: легочный альвеолярный протеиноз, аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), полный лечебный лаваж, ингаляционная терапия GM-CSF.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2026

Для цитирования: Авдеев С.Н., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В., Берикханов З.Г., Тарабрин Е.А. Легочный альвеолярный протеиноз. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 247–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-247-261

Pulmonary alveolar proteinosis

Sergey N. Avdeev¹ ✉, Zamira M. Merzhoeva¹, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}, Zelimkhan G. Berikkhanov¹, Evgeniy A. Tarabrin¹

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

Abstract

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare syndrome associated with abnormal accumulation of (lipo-)protein material in the alveoli, often due to decreased granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) signaling activity, dysfunction of alveolar macrophages, or abnormal surfactant metabolism. Autoimmune PAP accounts for 90% of all cases of PAP and has a prevalence of 7 – 10 cases per million in the general population. **The aim** of the study is to summarize current approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis based on recent clinical guidelines. **Conclusion.** Nonspecific clinical presentation, radiographic findings, and normal routine laboratory results often lead to misdiagnosis of PAP and prolonged path to the diagnosis. Serum testing for GM-CSF autoantibodies has revolutionized the diagnosis of autoimmune PAP, making lung biopsy unnecessary in most cases. Therapy for PAP has evolved significantly in recent years, and European Respiratory Society (ERS) guidelines (2024) proposed the first clear, hierarchical treatment algorithm. Whole lung lavage, historically a first-line treatment, should now be considered alongside inhaled GM-CSF, based on numerous high-quality studies published in recent years. The ERS guidelines clarify the treatment sequence for refractory autoimmune PAP, with rituximab considered a third-line treatment and plasmapheresis a fourth-line treatment.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, autoimmune pulmonary alveolar proteinosis, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), whole lung lavage, inhaled GM-CSF therapy.

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

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

© Avdeev S.N. et al., 2026

For citation: Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Berikkhanov Z.M., Tarabrin E.A. Pulmonary alveolar proteinosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 247–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-247-261

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) — это редкий синдром, при котором происходит аномальное накопление (липо-)протеинового материала в альвеолах, часто обусловленное снижением сигнальной активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* — GM-CSF), дисфункцией альвеолярных макрофагов или нарушением метаболизма сурфактанта [1]. К развитию ЛАП приводят несколько различных заболеваний, в 90 % случаев у взрослых — аутоиммунный ЛАП (аЛАП), а в большинстве оставшихся случаев причиной являются гематологические заболевания и ингаляционные воздействия [2–6]. Накопление (липо-)протеинового материала в альвеолярных пространствах приводит к появлению прогрессирующих респираторных симптомов, включая одышку при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке и кашель, иногда сопровождающийся выделением белой желеобразной мокроты [7, 8]. Часто у пациентов с ЛАП снижается переносимость физических нагрузок и нарушается газообмен. В тяжелых случаях при дыхательной недостаточности может потребоваться длительная кислородная терапия [9]. Течение ЛАП достаточно вариабельное, иногда требуется трансплантация легких. В редких случаях ЛАП может быть фатальным заболеванием [9]. ЛАП был впервые описан *S.H. Rosen* в 1958 г. [10].

ЛАП достаточно хорошо освещен в отечественной медицинской литературе (представлены описания клинических случаев и обзоры) [11–26]. Однако за последние годы достигнут значительный прогресс в области знаний о механизмах развития ЛАП (особенно аЛАП), определена критическая роль GM-CSF в дифференцировке альвеолярных макрофагов, гомеостазе легочного сурфактанта, функции легких, защите организма, а также разработаны новые методы диагностики и лечения ЛАП.

Классификация легочного альвеолярного протеиноза

К развитию ЛАП приводят нарушения клиренса или продукции сурфактанта [5, 6]. Нарушения клиренса можно далее разделить на те, которые вызваны нарушением сигналинга GM-CSF (первичный ЛАП), или на те, которые обусловлены основным заболеванием, при котором снижается количество и / или нарушаются функции альвеолярных макрофагов (вторичный ЛАП). Нарушения продукции сурфактанта представляют собой группу генетических заболеваний, приводящих либо к недостаточной продукции, либо к дисфункции сурфактанта (врожденный ЛАП или метаболическая дисфункция легочного сурфактанта). ЛАП классифицируется в соответствии с составляющим его основу патогенетическим механизмом (табл. 1) [5, 6].

Эпидемиология легочного альвеолярного протеиноза

Эпидемиология ЛАП остается недостаточно изученной из-за трудностей диагностики данного заболе-

Таблица 1
Типы легочного альвеолярного протеиноза
Table 1
Types of pulmonary alveolar proteinosis

1. Первичный ЛАП – нарушение сигнального пути GM-CSF
• аЛАП – положительные антитела к GM-CSF
• нЛАП – антитела к GM-CSF отрицательные, мутации в генах рецептора GM-CSF – CSF2RA и CSF2RB
2. Вторичный ЛАП:
• I. Гематологические заболевания, включая миелодисплазию, лейкемию, лимфому
• II. Хронические инфекции (вирус иммунодефицита человека, <i>Nocardia</i> , <i>pneumocystis</i>)
• III. Хроническое воспаление
• IV. Иммунодефициты и дисрегуляция, трансплантация легких, трансплантация костного мозга
• V. Лекарственные средства, включая химиотерапию
3. Врожденный ЛАП (нарушение продукции сурфактанта):
• I. Мутация SFTPC (SP-B), SFTPC (SP-C)
• II. Мутация ABCA3
• III. Мутация TTF1
4. Неклассифицированный ЛАП

Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; аЛАП – аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз; нЛАП – наследственный легочный альвеолярный протеиноз; GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; SFTPB (SP-B) – сурфактантный белок B; SFTPC (SP-C) – сурфактантный белок C; ABCA3 – аденозинтрифосфат-связывающий кассетный белок подсемейства A3; TTF1 – тиреоидный фактор транскрипции-1.

вания. Распространенность ЛАП *C.McCarthy et al.* оценена в 6,9 случая на 1 млн населения [27]. По данным другого исследования, проведенного в Японии, отмечена немногим более низкая распространенность — 6,2 случая на 1 млн населения [28]. Заболеваемость ЛАП оценивается в 0,2 случая на 1 млн [28]. Примерно 90 % случаев ЛАП приходится на аЛАП, 4 % — на вторичный ЛАП, 1 % — на врожденный ЛАП, 5 % — на неустановленное ЛАП-подобное заболевание [27]. Курение отмечено у 53–85 % пациентов с ЛАП. При аЛАП мужчины болеют чаще, чем женщины (2 : 1) [4]. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза ЛАП составляет 39–51 в год, хотя возраст установления диагноза варьируется от 1 мес. до 72 лет [9]. Вторичный ЛАП обычно диагностируется несколько раньше — в возрасте 37–45 лет [4].

Патогенез легочного альвеолярного протеиноза

Первичный: аутоиммунный и наследственный легочный альвеолярный протеиноз

Первичный ЛАП включает в себя 2 отдельных заболевания: аЛАП и наследственный ЛАП (нЛАП). Наиболее распространенным типом ЛАП является аЛАП (90 % всех случаев).

У пациентов с аЛАП наблюдается высокая концентрация антител иммуноглобулина (Ig) G против GM-CSF [29, 30] (рис. 1). GM-CSF играет многофакторную

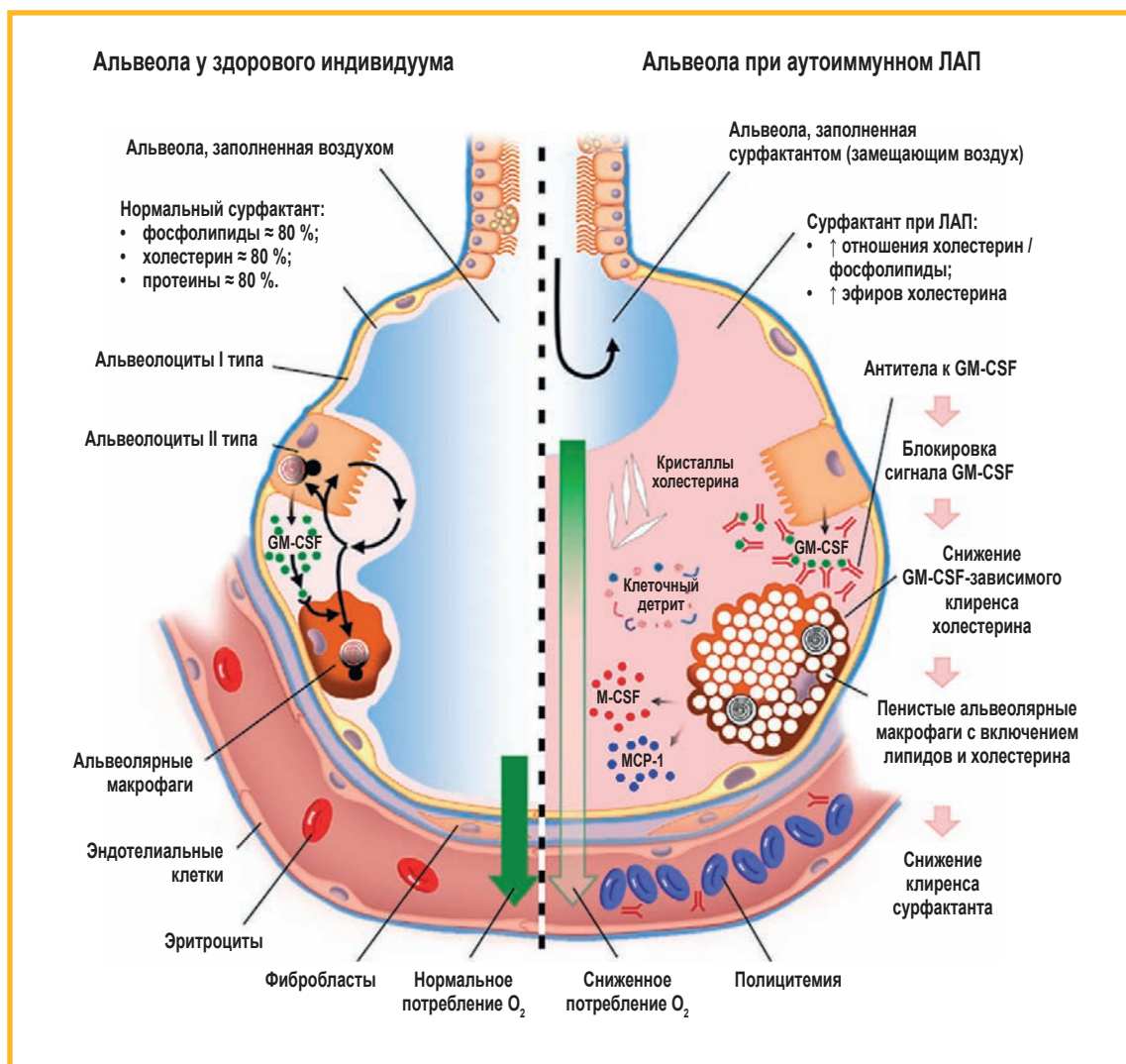


Рис. 1. Схематическое изображение анатомии и биологии альвеол в здоровом состоянии (слева) и при аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе (справа). В норме структура и функция альвеол поддерживаются слоем сурфактанта достаточной толщины (примерно 1–3 молекулы), чтобы снизить поверхностное натяжение и обеспечить адекватную диффузию кислорода через альвеолярную стенку. Гомеостаз поддерживается сбалансированной секрецией сурфактанта альвеолярными клетками II типа и его клиренсом клетками II типа и альвеолярными макрофагами, которым необходим гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) для нормального экспорта холестерина. При аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе аутоантитела связываются с GM-CSF и блокируют его активацию рецепторов на альвеолярных макрофагах (и других клетках, например, нейтрофилах). Поскольку поглощение сурфактанта альвеолярными макрофагами не зависит от GM-CSF, а экспорт холестерина, полученного из сурфактанта, зависит от GM-CSF, холестерин накапливается в цитоплазме [5]

Примечание: ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; M-CSF – фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов.

Figure 1. Schematic image of the anatomy and biology of the alveolus in a healthy lung (left) and in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (right). Normally, alveolar structure and function are maintained by a surfactant layer sufficiently thick (about 1 – 3 molecules) to reduce surface tension and thin enough to permit adequate diffusion of oxygen across the alveolar wall. Homeostasis is maintained by balanced secretion of surfactant by alveolar type II cells and clearance by type II cells and by alveolar macrophages, which require GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) to export cholesterol normally. In autoimmune PAP, autoantibodies bind and block GM-CSF from activating receptors on alveolar macrophages (and other cells, e.g., neutrophils). As surfactant uptake by alveolar macrophages is GM-CSF independent and export of surfactant-derived cholesterol is GM-CSF dependent, cholesterol accumulates within the cytoplasm [5]

Note: MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor.

роль в гомеостазе сурфактанта. В частности, он имеет ключевое значение для созревания и терминальной дифференциации макрофагов, присутствующих в альвеолах. Кроме того, GM-CSF имеет большое значение для иммунной функции альвеолярных макрофагов, а также миелоидных клеток [3]. Аутоантитела к GM-CSF атакуют сигнализацию GM-CSF и препятствуют его способности стимулировать созревание альвеолярных макрофагов. Дисфункциональный альвео-

лярный макрофаг не способен утилизировать сурфактант и имеет нарушенную фагоцитарную функцию. В совокупности эти факторы вызывают накопление неразрушенного сурфактанта и увеличивают предрасположенность пациента к инфекциям [3]. Помимо аутоантител, возможно, существуют и другие пути, которые способствуют этому явлению. Также интересно отметить, что аЛАП редко ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями [31].

нЛАП обусловлен генетической мутацией субъединиц рецептора GM-CSF в генах *CSF2RA* или *CSF2RB*, составляет всего 3 % всех синдромов ЛАП. При этом антитела к GM-CSF у этих пациентов отрицательны. Это приводит к дисфункции рецепторов альвеолярных макрофагов, которые взаимодействуют с GM-CSF, что нарушает способность GM-CSF стимулировать альвеолярные макрофаги. В остальном нЛАП и аЛАП клинически и гистологически идентичны.

Вторичный легочный альвеолярный протеиноз

Вторичный ЛАП составляет 4 % всех синдромов ЛАП [27], наиболее часто обусловлен гематологическими заболеваниями, включая миелодиспластические синдромы и злокачественные новообразования. Другими причинами вторичного ЛАП являются прием лекарств, химиотерапия, иммунодефициты, хронические инфекции, включая вирус иммунодефицита человека, хронические воспалительные синдромы и вдыхание неорганической пыли (титана, кремния, алюминия и др.) [26, 32–34]. Фактически любое клиническое состояние, которое может потенциально вызвать количественную или качественную дисфункцию альвеолярных макрофагов, может нарушить гомеостаз сурфактанта и привести к вторичному ЛАП.

Врожденный легочный альвеолярный протеиноз

Врожденный ЛАП составляет 1,5 % всех случаев ЛАП [27]. Это заболевание новорожденных и у взрослых встречается очень редко. Оно вызвано мутациями, которые нарушают выработку и функцию сурфактанта. Известны следующие мутации, связанные с врожденным ЛАП:

- *SFTPB* (SP-B);
- *SFTPC* (SP-C);
- *ABCA3*;
- *TTF18*.

Неклассифицированный легочный альвеолярный протеиноз

Некоторые пациенты с ЛАП не соответствуют ни одному из критериев, которые упомянуты выше. У них нет антител к GM-CSF, не определяются какие-либо известные вторичные причины и мутации [4] (см. рис. 1).

Морфология легочного альвеолярного протеиноза

Основные морфологические признаки ЛАП: альвеолы, заполненные зернистым эозинофильным материалом, и хорошо сохранившиеся альвеолярные перегородки, внеклеточный детрит, увеличенные, пенистые на вид альвеолярные макрофаги, кристаллы холестерина и интерстициальная лимфоидная гиперплазия [10, 21] (рис. 2). При гистопатологическом исследовании легких не выявляются различия между аЛАП или любым другим заболеванием, вызывающим ЛАП. Более того, из-за неравномерного поражения легких при аЛАП биопсия легких не может выявить наличие ЛАП в значительном числе случаев (до 29 %) [4].

Клиническая картина

Начало ЛАП чаще всего бывает незаметным. Поскольку (липо-)протеиновое вещество накапливается в альвеолах в течение достаточно длительного времени, заболевание часто имеет вялотекущий характер [3]. По данным японского реестра, симптомы на момент установления диагноза отмечены только у $\frac{2}{3}$ пациентов [9]. Наиболее распространенным симптомом была изолированная одышка, наблюдавшаяся у 39 % пациентов, у 11 % отмечены одышка и кашель, у 10 % — только кашель. Другие редкие симптомы включают в себя лихорадку и потерю массы тела [9]. Среди пациентов с ЛАП достаточно высока доля курильщиков (56–80 %) и лиц, подвергающихся про-

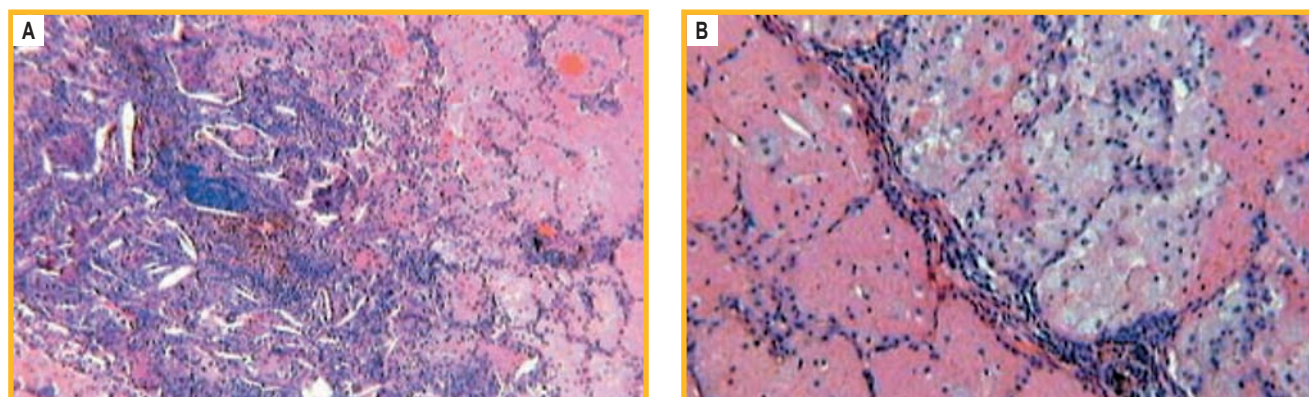


Рис. 2. Морфологическая картина легких при аутоиммунном легочном альвеолярном протеинозе: А — утолщение междольковой соединительной ткани с лимфоидной инфильтрацией и множественными игольчатыми структурами, в полостях альвеол — эозинофильный гомогенный материал. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; В — заполнение просветов альвеол эозинофильным гомогенным материалом и альвеолярными макрофагами, междольковые перегородки тонкие, обычного строения. Умеренная лимфоидная инфильтрация междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ [21]

Figure 2. Lung morphology in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: A, Thickening of the interlobular connective tissue with lymphoid infiltration and multiple needle-like structures; eosinophilic homogeneous material in the alveoli. Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$; B, Filling of the alveolar lumens with homogeneous eosinophilic material and alveolar macrophages, interalveolar septa. Moderate lymphoid infiltration of the interlobular connective tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$ [21]

фессиональному воздействию пылевыми частицами (23–39 %), особенно при вторичном ЛАП [3]. Из-за роли, которую играет GM-CSF в иммуопосредованных функциях альвеолярных макрофагов, пациенты с ЛАП также подвержены более высокому риску системных инфекций.

Физикальные находки включают в себя скудную инспираторную крепитацию примерно у 50 % пациентов, цианоз присутствует у 25 % пациентов и в редких случаях возможно утолщение концевых фаланг пальцев [6].

Имидж-диагностика

Результаты рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) у пациентов с ЛАП неспецифичны. РГ-картина по внешнему виду напоминает отек легких с диффузными симметричными двусторонними альвеолярными затемнениями с хиларным и базальным распределением. Однако в отличие от отека легких, другие признаки сердечных заболеваний, включая кардиомегалию и плевральный выпот, обычно отсутствуют.

Компьютерная томография (КТ) ОГК, особенно высокого разрешения (КТВР), играет важную роль в диагностике ЛАП [35]. Наиболее типичными КТВР-изменениями у пациентов с ЛАП являются затемнения по типу «матового стекла» (100 %) и утолщение междольковых перегородок (85 %), комбинация которых описывается как паттерн «булыжной мостовой» (*crazy paving pattern*) (рис. 3) [36]. Также возможно наличие консолидатов, особенно в нижних отделах легких. Междольковые уплотнения также более выражены в основаниях легких. Реже выявляется легочный фиброз (7 % случаев). Характерный рисунок «булыжной мостовой», широко приписываемый ЛАП, не является патогномоничным для этого заболевания. У одного и того же пациента паттерн изменений по КТВР часто меняется с течением времени, при



Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с легочным альвеолярным протеинозом: затемнения по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок по типу «булыжной мостовой» (снимок из личного архива автора)
Figure 3. Chest computed tomography scan of a patient with pulmonary alveolar proteinosis reveals ground-glass opacities and cobblestone-like thickening of the interlobular septa (an image from the author's personal archive)

этом предполагается, что ЛАП может разрешиться спонтанно или неуклонно прогрессировать, иногда несмотря на терапию [35].

Нетипичным для ЛАП признаком является массивная лимфаденопатия, что должно вызывать беспокойство по поводу альтернативного диагноза, включая инфекции и опухоли [4]. Степень тяжести по данным КТ хорошо коррелирует с тяжестью заболевания и нарушением функции легких.

Функция легких

Изменения легочной функции при ЛАП неспецифичны, при выраженных заболеваниях обычно находят рестриктивные изменения, особенно при развитии фиброза [37]. Тяжесть заболевания с точки зрения наличия симптомов и степени гипоксемии хорошо коррелирует со снижением диффузионной способности легких (DL_{CO}). Для оценки тяжести заболевания у пациентов с ЛАП были разработаны различные системы оценки, такие как Оценка тяжести и прогноза ЛАП (*Severity and Prognosis Score of PAP – SPSP*) и Шкала тяжести заболевания (*Disease Severity Score – DSS*), включающие симптомы, газы артериальной крови, параметры функции легких, статус курения и РГ-признаки [28, 38]. Обе шкалы, SPSP и DSS, достаточно надежны для оценки тяжести заболевания, но бесполезны для прогноза прогрессирования заболевания или рецидива [28, 38].

Лабораторная диагностика

Подозрение на диагноз ЛАП обычно возникает из-за вялотекущего прогрессирования «пневмонии». В большинстве случаев результаты рутинных анализов крови при ЛАП не изменены. Уровни воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и лактатдегидрогеназу (ЛДГ), могут быть повышены [9]. ЛДГ повышена у 80 % пациентов, однако ЛДГ имеет ограниченную ценность в диагностике из-за своей низкой специфичности [31]. У пациентов с ЛАП было изучено значение нескольких других биомаркеров (SP-A, SP-D, KL-6, CYFRA 21–1, YKL-40 и СЕА), но они также малоспецифичны и малодоступны для рутинного клинического использования [6].

Характерными признаками ЛАП являются гипоксемия без изменений рН или парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) и увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($P[A-a]O_2$), который возрастает при физической нагрузке [39]. Эти нарушения возникают из-за внутрилегочного шунтирования крови через плохověнтилируемые альвеолы, заполненные (липо-)белковым материалом [39].

Наличие циркулирующих антител к GM-CSF специфично для аЛАП и помогает отличить его от других типов ЛАП [40]. По уровню циркулирующих антител к GM-CSF также можно предсказывать ответ на лечение [41]. Однако следует отметить, что антитела к GM-CSF могут быть обнаружены и у здоровых людей.

Концентрация < 10 мкг / мл в сыворотке имеет отрицательное прогностическое значение для исключения заболевания, тогда как концентрация > 19 мкг / мл специфична для аЛАП [42]. Тест латексной агглютинации, используемый для обнаружения антител к GM-CSF, имеет диагностическую чувствительность 100 % и специфичность 98 % [30]. Пациенты с диагнозом ЛАП без аутоантител к GM-CSF или вторичной причины ЛАП должны пройти тест на концентрацию GM-CSF, а также генетическое обследование.

Рекомендации Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS; 2024) по диагностике и лечению легочного альвеолярного протеиноза настоятельно требуют проводить тестирование на антитела к GM-CSF у всех пациентов с подозрением или подтвержденным синдромом ЛАП [7, 8]. Несмотря на данные рекомендации, путь к диагностике остается сложным из-за редкости заболевания, неспецифических клинических симптомов и недоступности тестирования. Сегодня лишь в немногих странах мира имеется возможность проводить тестирование на антитела к GM-CSF. Это приводит к значительным задержкам в диагностике — в среднем 18 мес. между появлением симптомов и установлением диагноза и назначением надлежащего лечения [5].

Недавно *C. Narita et al.* описан новый способ быстрого обнаружения GM-CSF с помощью иммунохроматографического теста [43]. Разработаны полоски для иммунохроматографического теста с использованием меченных коллоидным золотом антител против человеческого IgG в качестве захватывающих антител. Если антитела к GM-CSF присутствуют в сыворотке, они захватываются рекомбинантным человеческим GM-CSF, иммобилизованным на тест-полоске, и на линии тестового положения появляется красновато-фиолетовая линия [43]. Появление таких наборов для экспресс-анализа антител к GM-CSF позволит значительно улучшить и ускорить диагностику ЛАП.

Бронхоальвеолярный лаваж и биопсия

В большинстве случаев диагноз подтверждается исследованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с ее

характерным молочным и непрозрачным внешним видом ((липо-)протеиновый материал). БАЛ разделяется на мутный слой осадка и полупрозрачный супернатант [2–6] (рис. 4). В некоторых случаях БАЛ может выглядеть нормально, если исследование проводится в зоне легких, не затронутой патологическим процессом. При микроскопии БАЛ выявляются пенистые крупные макрофаги, содержащие эозинофильные гранулы, в присутствии внеклеточного гиалинового материала, который дает положительный результат при окраске периодической кислотой Шиффа и отрицательный — при окраске альтиановым синим [5]. При электронной микроскопии выявляются пластинчатые тельца, которые в изобилии присутствуют в концентрически-слоистых структурах. Этими результатами подтверждается синдром ЛАП, но не устанавливается тип ЛАП [44]. Кроме того, по данным бронхоскопии можно также исключить сопутствующие инфекции, имитаторы ЛАП и вторичные причины ЛАП.

Результаты БАЛ в правильном клиническом контексте и последовательные результаты КТ часто достаточны для диагностики ЛАП. Если внешний вид БАЛ нетипичен, установить диагноз поможет получение ткани легких с помощью бронхоскопии. Для диагностики ЛАП хирургическая биопсия легких сегодня требуется редко [5]. В когорте из 203 пациентов с ЛАП открытая биопсия легких была проведена для диагностики в 8 % случаев, а трансбронхиальная биопсия — в 42 % случаев [9]. В табл. 2 обобщены критерии диагностики аЛАП [5].

Течение и прогноз легочного альвеолярного протеиноза

Течение ЛАП значительно варьируется и прогноз часто непредсказуем. Клиническое течение легочного заболевания при аЛАП следует одному из 3 сценариев [3]:

- прогрессирующее ухудшение;
- стабильное течение;
- спонтанное разрешение.

В крупном японском исследовании с участием 223 пациентов с аЛАП длительность заболевания су-



Рис. 4. Характерный молочный или опалесцирующий вид жидкости с плотным осадком, возвращающейся после промывания всего легкого у пациента с аутоиммунным легочным альвеолярным протеинозом

Figure 4. Characteristic milky or opalescent fluid with a dense sediment obtained by whole lung lavage in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis

Таблица 2
Критерии диагностики аутоиммунного легочного альвеолярного протеиноза*

Table 2
Diagnostic criteria for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*

Основной критерий:
• повышение титра аутоантител к GM-CSF в сыворотке крови**
Вспомогательные критерии:
• КТВР ОГК: диффузное затемнение по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок (признак «булыжной мостовой»)**
• цитопатология БАЛ: обширные, в основном внеклеточные, аморфные PAS-положительные клеточные фрагменты / обломки, «призрачные» клетки и / или большие пенистые (PAS-положительные) макрофаги*
• гистопатология биопсии легкого: альвеолы, заполненные эозинофильным (PAS-положительным) зернистым осадком, увеличенные пенистые альвеолярные макрофаги и / или кристаллы холестерина**

Примечание: GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор; КТ – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; PAS (*periodic acid-Schiff*) – периодическая кислота Шиффа; * – диагноз требует наличия основного критерия и любого из вспомогательных критериев; ** – обычно определяется количественно с помощью ELISA, пороговое (лабораторно-специфическое) значение для аномального результата теста зависит от природы эталонного стандарта аутоантител GM-CSF и протокола анализа; *** – изменения по типу матового стекла при легкой форме заболевания могут быть без наложенных утолщений перегородок и обычно, но не всегда, поражают несколько долей легкого, с сохранением субплеврального пространства или без него; # – жидкость бронхоальвеолярного лаважа обычно выглядит опалесцирующей и молочно-белой (или коричневой у курильщиков) и содержит восковой осадок, который быстро появляется при хранении при комнатной температуре или на холоде; ## – в биопсии легкого часто нет необходимости, ее следует выполнять только по клиническим показаниям.

Note: *, diagnosis requires the presence of the major criterion and any of the minor criteria; **, usually quantified by ELISA, the cutoff (laboratory-specific) value for an abnormal test result depends on the nature of the GM-CSF autoantibody reference standard and the assay procedure; ***, ground-glass opacities may be without superimposed septal thickening in mild disease and usually, but not always, involve multiple lobes with or without subpleural sparing; #, bronchoalveolar lavage fluid usually appears opalescent and milky-white (or brown in smokers) and contains a waxy sediment that quickly appears when stored at room temperature or in the cold; ##, lung biopsy is often unnecessary and should only be performed when clinically indicated.

шественно влияла на его прогрессирование [9]. Среди лиц с недавно диагностированным ЛАП (< 1 года с момента начала заболевания) 2/3 пациентов сообщали, что их симптомы оставались неизменными с момента установления диагноза до момента регистрации. У пациентов со средней длительностью ЛАП (1–10 лет) в 42,5 % случаев наблюдалось улучшение, в 29,8 % – ухудшение симптомов, а у 27,7 % пациентов состояние оставалось стабильным. Почти 2/3 пациентов с длительным течением ЛАП (> 10 лет) испытывали ухудшение состояния [9]. Спонтанное улучшение ЛАП может наблюдаться в 8–25 % случаев [9, 31, 45]. Полное разрешение ЛАП после прекращения воздействия (пыли или курения) было описано у 2,7–10 % пациентов [9, 45, 46].

Показано, что ЛАП может прогрессировать в сторону легочного фиброза [47, 48]. В недавней публикации с участием французской когорты лиц с аЛАП признаки легочного фиброза (главным образом, тракционные бронхоэктазы) были обнаружены в 26 % случаев после периода наблюдения 3,6 года в среднем [49]. Риск развития легочного фиброза был выше в случаях воздействия пыли и был связан со снижением выживаемости.

Пациенты с ЛАП предрасположены к развитию бактериальных инфекций и поиск инфекционных осложнений необходим в случае лихорадки и необъяснимого ухудшения по данным клинических показателей или РГ ОГК, таким как появление консолидатов и очагов в легких [9, 31]. У 50 % пациентов с ЛАП во время инфекционных эпизодов лихорадка отсутствует [50]. Инфекционные осложнения при ЛАП могут быть связаны с распространенными микроорганизмами, такими как стрептококки, *Haemophilus spp.* или энтеробактерии, но они также могут быть вызваны и условно-патогенными микроорганизмами, такими

как микобактерии, *Nocardia spp.*, *Actinomyces spp.*, *Aspergillus spp.* или криптококки [31, 46, 50, 51].

При условии использования современных методов лечения 5-летняя выживаемость при аЛАП составляет 95 %. По данным ретроспективного анализа смертности пациентов с ЛАП 72 % смертей были вызваны дыхательной недостаточностью, а 20 % – вторичными инфекциями. Прогноз при вторичном ЛАП хуже: медиана времени выживания составляет < 15 мес. Причинами смерти у пациентов со вторичным ЛАП являются основное гематологическое заболевание (33 %), инфекции (25 %), дыхательная недостаточность (25 %) и осложнения, связанные с легочным кровотечением (13 %) [4].

Терапия легочного альвеолярного протеиноза

Для всех пациентов с ЛАП крайне важны отказ от курения и избегание воздействия воздушных поллютантов. Полный легочный лаваж (ПЛЛ) остается терапией 1-й линии для пациентов с ЛАП с ухудшением симптомов или функции легких [52]. Недавно появилось несколько новых вариантов терапии ЛАП, нацеленных на альвеолярные макрофаги и снижение антител к GM-CSF. Для пациентов, которые не реагируют ни на терапию GM-CSF, ни на ПЛЛ, были опробованы новые методы лечения, нацеленные на антитела к GM-CSF или липидный метаболизм [52]. Для вторичного ЛАП лечение основной причины имеет первостепенное значение, хотя этого бывает трудно достичь. Например, эффективное лечение основных злокачественных новообразований, инфекций или устранение ингаляционного воздействия в некоторых случаях может привести к разрешению ЛАП [4].

В рекомендациях ERS (2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения

ЛАП (рис. 5) [7, 8]. У пациентов с легкой формой заболевания может быть достаточно регулярного мониторинга, поскольку у 25 % пациентов с ЛАП может наблюдаться спонтанное улучшение. Полный лечебный лаваж, исторически являвшийся методом лечения 1-й линии ЛАП, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая многочисленные высококачественные исследования, опубликованные в последние годы [7]. В случае рефрактерного аЛАП в рекомендациях ERS уточняется последовательность лечения, в которой ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии [7]. Однако исходя из предпочтений пациента, местных ресурсов, стоимости и доступности лечения, последовательность лечения может быть скорректирована для обеспечения оптимального ведения пациентов с ЛАП.

Полный легочный лаваж

ПЛЛ в настоящее время является терапией 1-й линии при ЛАП [7]. Хотя это наиболее широко используемый метод лечения ЛАП, нет никаких конкретных рекомендаций по самой процедуре или стандартизированных показаний для ПЛЛ [53]. Основным показанием для ПЛЛ является ограничение повседневной активности пациента из-за одышки и прогресси-

рования заболевания. Предполагается, что у пациентов с гипоксемией с парциальным давлением кислорода (PaO_2) < 70 мм рт. ст. или при повышении P[A-a]O_2 > 40 мм рт. ст. с большей вероятностью наблюдается прогрессирование заболевания, поэтому ПЛЛ может принести им пользу [54, 55]. Другими показаниями для ПЛЛ являются респираторные симптомы, снижение оксигенации, ухудшение заболевания по данным КТВР и снижение функции легких, включая газообмен или форсированную жизненную емкость легких [4].

ПЛЛ — это инвазивная процедура, выполняемая с помощью двухпросветной эндобронхиальной трубки для удаления (липо)-протеинового материала из альвеол. При ПЛЛ требуется однологочная вентиляция (рис. 6). У пациентов, которые не могут переносить однологочную вентиляцию, для процедуры может потребоваться поддержка экстракорпоральной мембранной оксигенации [54]. В большинстве центров процедуры ПЛЛ проводятся отдельными сеансами для каждого легкого, лечат в первую очередь наиболее пораженное легкое [56]. Промывание второго легкого обычно безопаснее, поскольку заболевание улучшается после лечения больного легкого с помощью первого ПЛЛ. Несколько порций теплого физиологического раствора вводятся общим объемом 5–40 л на одно легкое для эмульгирования и удаления осадка ЛАП [57]

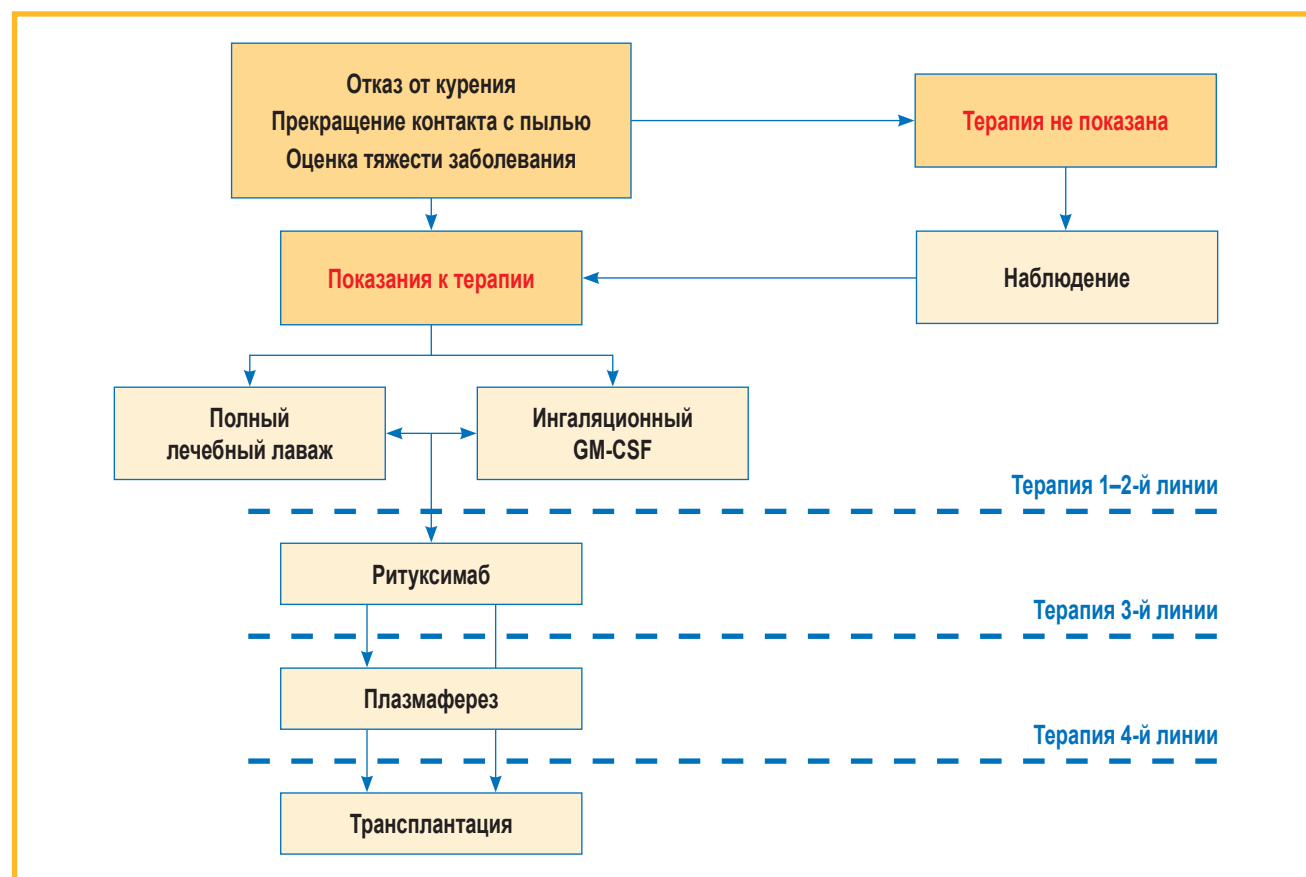


Рис. 5. Алгоритм ведения пациентов с аутоиммунным легочным альвеолярным протеинозом (адаптировано из рекомендаций Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочного альвеолярного протеиноза) [7]

Примечание: GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Figure 5. Algorithm for the management of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (adapted from the European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis) [7]

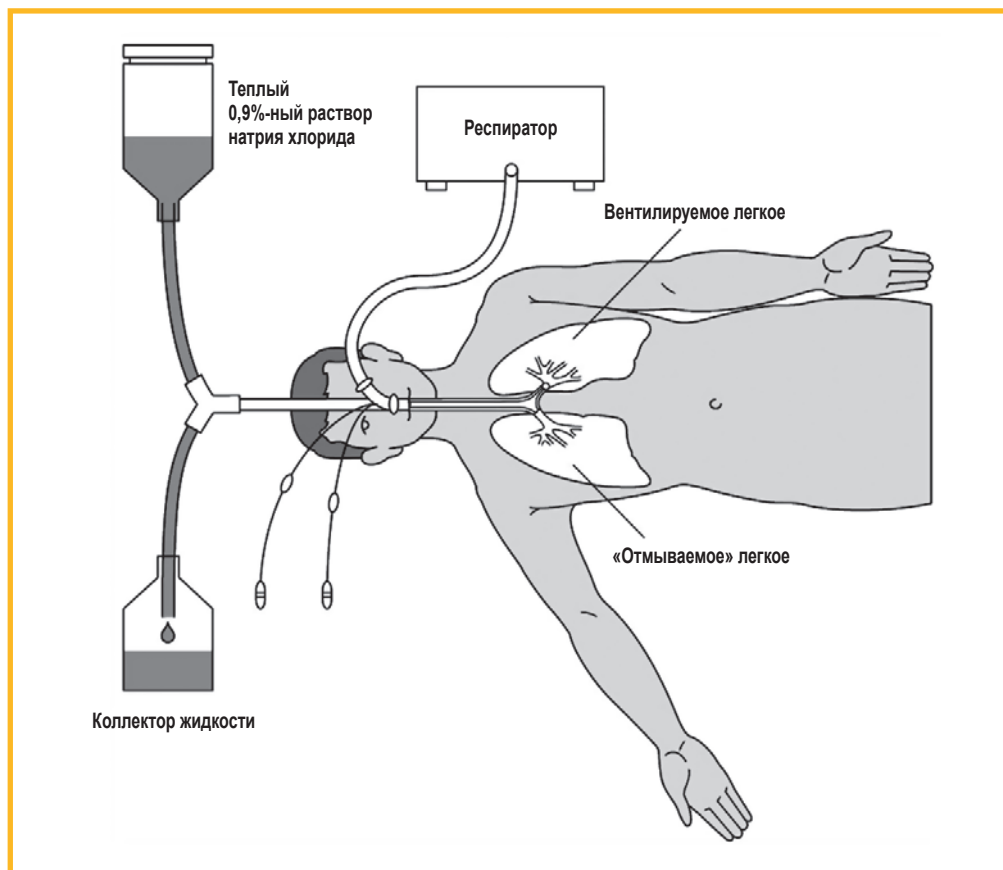


Рис. 6. Схема процедуры полного легочного лаважа (инвазивная процедура, практически всегда выполняемая под общей анестезией): пациент лежит на боку; селективная вентиляция обеспечивается двухпросветной эндобронхиальной интубацией. Верхнее легкое подвергается лаважу, а другое — селективной вентиляции; аликвота теплого физиологического раствора вводится в неинфицированное легкое, трубка для сбора жидкости пережимается. Затем аликвота дренируется из промытого легкого и под действием силы тяжести поступает в сборник жидкости. Эти процедуры повторяются до тех пор, пока собранная жидкость не станет прозрачной или пока не будет достигнут запрограммированный общий объем инфузии для каждого легкого

Figure 6. Schematic diagram of the whole lung lavage (WLL) procedure. WLL is an invasive procedure that is almost always performed under general anesthesia. In this example, the patient is in the lateral decubitus position; selective ventilation is provided via double-lumen endobronchial intubation. The upper lung is lavaged, while the other is selectively ventilated; an aliquot of warm saline is infused into the non-ventilated lung, and the fluid collection tube is clamped. The aliquot is then drained from the lavaged lung and flows by gravity into the fluid collection system. These procedures are repeated until the collected fluid is clear or until the programmed total infusion volume for each lung is reached

(см. рис. 6). При помощи устройства для перкуссии грудной клетки, используемой во время процедуры лаважа, может увеличиться выход объема жидкости лаважа. По данным глобального исследования с участием различных центров (1 110 процедур ПЛЛ) наиболее частыми осложнениями были лихорадка (18 %), гипоксемия (14 %), хрипы (6 %), пневмония (5 %), утечка жидкости (4 %), плевральный выпот (3,1 %) и пневмоторакс (0,8 %) [56].

ПЛЛ ассоциируется с уменьшением одышки, улучшением показателей 6-минутного шагового теста, параметров PaO_2 , $P[A-a]O_2$, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), жизненной емкости легких и DL_{CO} [53, 58]. Показатели форсированной жизненной емкости легких обычно улучшаются сразу после первого ПЛЛ и продолжают улучшаться с течением времени. Однако DL_{CO} улучшается медленно и показывает неполное восстановление в большинстве исследований [4].

Сроки последующих процедур ПЛЛ изменчивы и обычно определяются симптомами пациента и тяжестью заболевания на основе легочной функции

и КТВР легких. Существует значительная вариабельность в реакции пациента на ПЛЛ и времени между различными видами лечения. Например, по данным одного из исследований показано, что около 70 % пациентов не имели рецидивов ЛАП в течение 7 лет [59]. В другом исследовании сообщалось о средней продолжительности периода до повторного ПЛЛ примерно 15 мес. [31]. При глобальном опросе 368 пациентов с ЛАП показано, что среднее число процедур на 1 пациента составило 2,5 за 5-летний период [56].

Терапия гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором

У пациентов с аЛАП были опробованы 2 способа лечения рекомбинантным GM-CSF (молграмостим и сарграмостим) — ингаляционный и подкожный [52]. Использование рекомбинантного GM-CSF основано на предпосылке, что у пациентов с нейтрализующими антителами к GM-CSF снижена биодоступность GM-CSF. GM-CSF можно развести в физиологическом

растворе и вводить ингаляционно через небулайзер (ингаляционный GM-CSF) [60].

В Японии проведено первое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование применения ингаляционного GM-CSF III фазы PAGE с участием пациентов ($n = 64$) с аЛАП легкой и средней степени тяжести (определяемой как PaO_2 50–75 мм рт. ст.) [61]. Пациенты получали GM-CSF (сарграмостим) 125 мкг ингаляционно дважды в день или плацебо дважды в день (1 нед. — терапия, 1 нед. — перерыв) в течение 24 нед. [61]. Показано значительное снижение P[A-a]O_2 в группе лечения по сравнению с плацебо (24,50–69,03 мм рт. ст. vs 0,176–10,50 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$), показателей КТ-денситометрии легких (указывающих на снижение накопления легочного сурфактанта) и биомаркеров ЛАП, однако значительного улучшения клинических показателей не выявлено. Ингаляционный GM-CSF хорошо переносился и не был связан с увеличением числа серьезных нежелательных явлений.

По данным второго (глобального) рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования III фазы IMPALA I ($n = 138$) сравнивались 3 режима терапии у пациентов с аЛАП:

- непрерывное применение GM-CSF (молграмостим 300 мкг 1 раз в день);
- прерывистое применение GM-CSF (300 мкг 1 раз в день каждые 2 нед.);
- плацебо.

Все виды терапии проводились в течение 24 нед. («слепое» лечение), за которым следовал период открытого продления лечения, в течение которого пациенты получали прерывистое применение GM-CSF в течение 48 или 72 нед. [62]. Показано значительное улучшение показателей P[A-a]O_2 , DL_{CO} , степени затемнения по типу «матового стекла» по данным КТВР ОГК, общей оценки по респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и биомаркеров ЛАП в группе непрерывного применения GM-CSF по сравнению с плацебо. Ингаляционный GM-CSF хорошо переносился и не был связан с увеличением числа серьезных нежелательных явлений. Важным результатом стало доказательство того, что непрерывное ежедневное введение GM-CSF приводило к большей клинической пользе, чем прерывистое ежедневное введение GM-CSF [62].

В 3-м двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (исследование IMPALA II) пациенты с ЛАП случайным образом распределялись для ежедневного приема молграмостима в дозе 300 мкг или плацебо 1 раз в день в течение 48 нед. [63]. Рандомизацию в общей сложности прошли 164 пациента:

- в группу приема молграмостима был включен 81 пациент;
- в группу плацебо — 83.

Среднее изменение DL_{CO} от исходного уровня до 24-й недели составило 9,8 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 7,3–12,3 %) при приеме молграмостима и 3,8 % (95%-ный ДИ — 1,4–6,3 %) — при приеме плацебо ($p < 0,001$). Изменение показа-

теля SGRQ-T на 24-й неделе составило –11,5 балла (95%-ный ДИ — (–15,0–8,0)) и –4,9 балла (95%-ный ДИ — (–8,3–1,5)) соответственно ($p = 0,007$) [65–63]. Доля пациентов, у которых наблюдалось хотя бы 1 нежелательное явление и 1 серьезное нежелательное явление, были схожи в обеих группах.

Таким образом, ингаляционный GM-CSF представляет собой многообещающий фармакотерапевтический подход к лечению аЛАП, что подтверждается многочисленными небольшими исследованиями, а также 3 завершенными крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми двойными слепыми исследованиями III фазы. Положительный ответ на ингаляционный GM-CSF наблюдался у $1/2$ – $2/3$ пациентов при выборе дозы 250–300 мкг в сутки. По данным отдельных наблюдений указывается на существование дозозависимого терапевтического ответа на GM-CSF, но эта взаимосвязь еще четко не определена [64]. Важно отметить, что по результатам ни одного из проведенных исследований не выявлено проблем с безопасностью, связанных с приемом препарата.

Глюкокортикостероиды

Аутоиммунные заболевания часто лечатся глюкокортикостероидами (ГКС), поэтому данные препараты также использовались при лечении ЛАП. Однако системные ГКС оказались неэффективными у пациентов с ЛАП [65]. Более того, терапия ГКС была связана с появлением новых инфекций и повышением риска смерти у этих пациентов [65]. Хотя точная причина, по которой ГКС причиняют вред, неясна, в настоящее время их использование не рекомендуется при ЛАП.

Другие подходы к терапии

Из многочисленных других подходов к лечению, протестированных при аЛАП, несколько заслуживают краткого упоминания. Теоретически плазмаферез для удаления аутоантител, нейтрализующих GM-CSF, является обоснованным подходом для ведения пациентов с ЛАП [66]. Однако процедуру необходимо часто повторять (ежедневно в течение 2 нед.), чтобы снизить очень высокие концентрации аутоантител. Таким образом, этот подход представляется нам непрактичным и нежизнеспособным.

Терапия антителами, вызывающими деплецию В-лимфоцитов, — ритуксимабом — также теоретически привлекательна. Были опубликованы результаты нескольких клинических случаев, небольшого исследования II фазы и более позднего ретроспективного исследования терапии ритуксимабом при аЛАП [67–69]. Результаты исследований не являются особенно убедительными, и ни один конкретный подход к лечению не был признан эффективным. Таким образом, роль ритуксимаба при аЛАП следует ограничить пациентами, резистентными к другим методам лечения.

Применение розувастатина у нескольких пациентов с аЛАП было связано со значительным клиническим улучшением течения заболевания [70], но име-

ющихся результатов недостаточно, чтобы широко рекомендовать этот подход в настоящее время.

Трансплантация легких

Трансплантация легких возможна у пациентов с прогрессирующим течением ЛАП, у которых наблюдается минимальный или нулевой ответ на указанные методы терапии [71]. Это в основном касается пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом.

Поддерживающая терапия

Показано, что с учетом дисфункции макрофагов пациенты с ЛАП подвержены высокому риску инфекционных осложнений и им следует рекомендовать вакцинацию, включая ежегодную вакцину против гриппа, а при необходимости — против пневмококка и COVID-19. Следует подчеркнуть необходимость избегания любого потенциального ингаляционного воздействия, как профессионального, так и бытового характера. Было обнаружено, что курение сигарет является не только возможным триггером, но при этом увеличивается число сеансов ПЛЛ, необходимых пациентам с ЛАП [72]. Таким образом, всем пациентам следует рекомендовать отказ от курения. Пациентам с нарушением газообмена и сниженным PaO_2 необходима длительная кислородная терапия. Легочная реабилитация также должна рассматриваться в каждом конкретном случае у пациентов с ЛАП.

Заключение

За последние годы понимание механизмов развития ЛАП значительно продвинулось. Идиопатический ЛАП теперь рассматривается как аутоиммунное заболевание, опосредованное аутоантителами к GM-CSF, которые блокируют передачу сигналов GM-CSF. Согласно результатам проведенных исследований, GM-CSF является регуляторной молекулой, критически важной для гомеостаза сурфактанта, структурной целостности альвеол, функции легких и защиты легких от болезней. При этом аЛАП составляет 90 % всех случаев ЛАП, его распространенность составляет около 7 случаев на 1 млн в общей популяции. Неспецифическая клиническая картина, данные РГ ОГК и нормальные результаты рутинных лабораторных исследований часто приводят к ошибочной диагностике аЛАП и задержке установления диагноза. Тесты на аутоантитела к GM-CSF в сыворотке крови произвели революцию в диагностике аЛАП и в большинстве случаев сделали биопсию легких ненужной. Фармакотерапия ЛАП значительно эволюционировала за последние годы, в рекомендациях ERS (2024) впервые предложен четкий иерархический алгоритм лечения. Применение ПЛЛ, исторически являвшегося методом лечения 1-й линии, теперь следует обсуждать наряду с ингаляционным применением GM-CSF, учитывая многочисленные высококачественные исследования, опубликованные в последние годы. В случае рефрактерного аЛАП в рекоменда-

циях ERS уточняется последовательность лечения, при этом ритуксимаб рассматривается как метод лечения 3-й линии, а плазмаферез — 4-й линии.

В настоящее время проводятся исследования новых методов лечения, при этом вполне вероятно, что диагностика и терапевтическое ведение пациентов с ЛАП будут продолжать развиваться в будущем.

Литература

1. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
2. Kumar A., Abdelmalak B., Inoue Y. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 554–565. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30043-2.
3. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
4. Iftikhar H., Nair G.B., Kumar A. Update on diagnosis and treatment of adult pulmonary alveolar proteinosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 701–710. DOI: 10.2147/TCRM.S193884.
5. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205: 1016–1035. DOI: 10.1164/rccm.202112-2742so.
6. Bendstrup E., Lynn E., O'Callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2025; 19 (12): 1247–1261. DOI: 10.1080/17476348.2025.2538274.
7. McCarthy C., Bonella F., Callaghan M. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2024.
8. Alfaro T., McCarthy C., Bonella F. et al. Summary for clinicians: ERS guidelines on pulmonary alveolar proteinosis. *Breathe (Sheff.).* 2025; 21 (2): 240224. DOI: 10.1183/20734735.0224-2024.
9. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 752–762. DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
10. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/nejm195806052582301.
11. Хмелькова Н.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В. и др. Случай альвеолярного протеиноза. *Пульмонология.* 1995; (4): 86–89. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3702?ysclid=mmnsczlr679663120>
12. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 731–738. Доступно на: <https://djvu.online/file/DwpZju3KpB9pv?ysclid=mmt6lcfifh624210901>
13. Мустафин Т.И., Шекин С.В., Кудояров Р.Р., Фархутдинов У.Р. Легочный альвеолярный протеиноз. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012; (2): 108–112. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz?ysclid=mmoo-12jbq6971126742>
14. Илькович Ю.М., Новикова Л.Н., Баранова О.П. Альвеолярный протеиноз легких: ошибки диагностики и лечения (данные литературы и собственный опыт). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.* 2013; 5 (2): 95–101.
15. Леншин А.В., Ильин А.В., Киняйкин М.Ф., Крайнов С.А. Альвеолярный легочный протеиноз (обзор литературы, клинико-радиологические наблюдения, оценка динамики течения процесса). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015; (55): 118–131. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/687>
16. Илькович М.М. Альвеолярный протеиноз. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 3: 89–94. Доступно на: https://library.mededtech.ru/rest/documents/4047-4830ef-325837/?anchor=R15_7#R15_7

17. Бримкулов Н.Н., Степанян И.Э., Тарабрин Е.А. и др. Легочный альвеолярный протеиноз: клинический случай и обзор литературы. *Медицина Кыргызстана*. 2017; (4): 7–14. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-protetinoz-klinicheskiy-sluchay-i-obzor-literatury>
18. Бакенова Р.А., Тусуббекова М.М., Байтурлин Ж.Г. Альвеолярный протеиноз легких: вопросы диагностики и лечения. *Медицина и экология*. 2017; (2): 80–85. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/alveolyarnyy-protetinoz-legkih-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya/viewer>
19. Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Альвеолярный протеиноз: диагностика, роль бронхиоальвеолярного лаважа в терапии заболевания. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; (4): 90–93. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.90-93.
20. Анаев Э.Х. Легочный альвеолярный протеиноз: диагностика и лечение. *Практическая пульмонология*. 2019; (2): 34–42. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_34.pdf
21. Авдеев С.Н., Самсонова М.В., Черняев А.Л. Двусторонняя легочная диссеминация в отсутствие жалоб у курящего мужчины 37 лет. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2006; (2): 62–63. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2006_62.pdf
22. Цветкова О.А., Коган Е.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О. Случай идиопатического альвеолярного протеиноза. *Русский медицинский журнал*. 2008; (17): 1147–1151. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sluchay_idiopatcheskogo_alveolyarnogo_protetinoza/?ysclid=mmordep3tz772898903#
23. Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Зарманбетова О.Т. Легочный альвеолярный протеиноз: клинический случай. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10 (3): 237–242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242.
24. Кинтана В., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. Вероятный аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008.
25. Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Шашина М.М., Межидова З.В. Легочный альвеолярный протеиноз (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (4): 738–741. Доступно на: https://ssmj.ru/system/files/archive/2022/2021_04_738-741.pdf?ysclid=mmorajx0sq978150697
26. Коган Е.А., Демура Т.А., Щелокова Е.Е. и др. Легочный альвеолярный протеиноз, ассоциированный с персистенцией вируса SARS-CoV2. *Архив патологии*. 2024; 86 (3): 46–51. DOI: 10.17116/patol20248603146.
27. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B.C. et al. Prevalence and health-care burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2018; 13 (1): 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
28. Inoue Y., Nakata K., Arai T. et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology*. 2006; (11, Suppl.): S55–S60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00810.x.
29. Tanaka N., Watanabe J., Kitamura T. et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett*. 1999; 442 (2-3): 246–250. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01668-8.
30. Kitamura T., Uchida K., Tanaka N. et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 658–662. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910032.
31. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (2): 215–235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.
32. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (120): 98–107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.
33. Лощилов Ю.А. Липопротеиноз при действии промышленных аэрозолей как отражение повреждения сурфактантной системы. *Пульмонология*. 2007; (5): 111–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-5-111-113.
34. Ильенкова Н.А., Коноплева О.С., Жигунова О.С. Клинический случай легочного альвеолярного протеиноза у ребенка с первичным иммунодефицитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (1): 81–83. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17023.
35. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology*. 1988; 169 (3): 609–613. DOI: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
36. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2001; 176 (5): 1287–1294. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
37. Sui X., Du Q., Xu K.F. et al. Quantitative assessment of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) with ultra-dose CT and correlation with Pulmonary Function Tests (PFTs). *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0172958. DOI: 10.1371/journal.pone.0172958.
38. Bai J., Xu J., Yang W. et al. A new scale to assess the severity and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Can. Respir. J*. 2016; 2016: 3412836. DOI: 10.1155/2016/3412836.
39. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care*. 2011; 56 (7): 1016–1028. DOI: 10.4187/respcare.01125.
40. Lee E. A new, rapid way to test for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2026; 31 (2): 122–123. DOI: 10.1002/resp.70172.
41. Bonfield T.L., Kavuru M.S., Thomassen M.J. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Immunol*. 2002; 105 (3): 342–350. DOI: 10.1006/clim.2002.5301.
42. Sakagami T., Beck D., Uchida K. et al. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (1): 49–61. DOI: 10.1164/rccm.201001-0008OC.
43. Narita C., Shima K., Sekiguchi J.I. et al. Rapid serological detection of Anti-GM-CSF autoantibodies in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis using a novel immunochromatographic test. *Respirology*. 2026; 31 (2): 184–192. DOI: 10.1002/resp.70137.
44. Costello J.F., Moriarty D.C., Branthwaite M.A. et al. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax*. 1975; 30 (2): 121–132. DOI: 10.1136/thx.30.2.314.
45. Briens E., Delaval P., Mairesse M.P. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir*. 2002; 19 (2, Pt 1): 166–182. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12040317> (in French).
46. Huang J., Xie S., Gao Y. et al. Phenotypic heterogeneity in mortality and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis: a large-scale, global pooled analysis of individual level data. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2025; 20 (1): 102. DOI: 10.1186/s13023-025-03617-3.
47. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2016; 207 (3): 544–551. DOI: 10.2214/ajr.15.14982.
48. Da Nam B., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (10): 5774–5783. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.86.
49. Guirriec Y., Luque-Paz D., Bernard G. et al. Pulmonary fibrosis in patients with auto-immune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (6): 00314–2024. DOI: 10.1183/23120541.00314-2024.
50. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect*. 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
51. Mabo A., Borie R., Wemeau-Stervinou L. et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. *Thorax*. 2023; 79 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thorax-2023-220040.
52. Jouneau S., Chauvin P., Lederlin M. et al. Pharmacotherapy for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Drugs*. 2025; 85 (10): 1193–1206. DOI: 10.1007/s40265-025-02228-3.
53. Beccaria M., Luisetti M., Rodi G. et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J*. 2004; 23 (4): 526–531. DOI: 10.1183/09031936.04.00102704.
54. Cooper J.D., Duffin J., Glynn M.F. et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1976; 71 (2): 304–308. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)40247-X.
55. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000; 55 (1): 67–77. DOI: 10.1136/thorax.55.1.67.
56. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2016; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.

57. Awab A., Khan M.S., Youness H.A. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J. Thorac Dis.* 2017; 9 (6): 1697–1706. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.10.
58. Rogers R.M., Levin D.C., Gray B.A., Moseley L.W. Jr. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118 (2): 255–264. DOI: 10.1164/arrd.1978.118.2.255.
59. Seymour J.F., Dunn A.R., Vincent J.M. et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (25): 1924–1925. DOI: 10.1056/nejm199612193352513.
60. Ohashi K., Sato A., Takada T. et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (2): 284–293. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.019.
61. Tazawa R., Ueda T., Abe M. et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (10): 923–932. DOI: 10.1056/nejmoa1816216.
62. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Inhaled mogrostenim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (17): 1635–1644. DOI: 10.1056/nejmoa1913590.
63. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Phase 3 trial of inhaled mogrostenim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393 (8): 764–773. DOI: 10.1056/NEJMoa2410542.
64. Munsif M., Sweeney D., Leong T.L., Stirling R.G. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (170): 230080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2023.
65. Akasaka K., Tanaka T., Kitamura N. et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15 (1): 88. DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0.
66. Kavuru M.S., Bonfield T.L., Thomassen M.J. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1036. DOI: 10.1164/ajrccm.167.7.950.
67. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00197710.
68. Soye B., Borie R., Menard C. et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-018-0780-5.
69. Borie R., Debray M.P., Laine C. et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1503–1506. DOI: 10.1183/09031936.00160908.
70. McCarthy C., Lee E., Bridges J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 3127. DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
71. Gaine S.P., O'Maricaigh A.S. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest.* 1998; 113 (2): 563–564. DOI: 10.1378/chest.113.2.563-a.
72. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 431–440. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.
73. Bendstrup E., Lynn E., O'Callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2025; 19 (12): 1247–1261. DOI: 10.1080/17476348.2025.2538274.
74. McCarthy C., Bonella F., Callaghan M. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2024; 64 (5): 2400725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2024.
75. Alfaro T., McCarthy C., Bonella F. et al. Summary for clinicians: ERS guidelines on pulmonary alveolar proteinosis. *Breathe (Sheff.).* 2025; 21 (2): 240224. DOI: 10.1183/20734735.0224-2024.
76. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 752–762. DOI: 10.1164/rccm.200708-1271OC.
77. Rosen S.H., Castleman B., Liebow A.A. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (23): 1123–1142. DOI: 10.1056/nejm195806052582301.
78. Khmelkova N.G., Shmelev E.I., Evgushenko G.V. et al. [An alveolar proteinosis case]. *Pul'monologiya.* 1995; (4): 86–89. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3702?ysclid=mmnsczlr679663120> (in Russian).
79. Ilkovich M.M. [Alveolar proteinosis]. In: Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 731–738. Available at: <https://djvu.online/file/DwpZju3KpB9pv?ysclid=mmt61cfjfh624210901> (in Russian).
80. Mustafin T.I., Shchekin S.V., Kudoyarov R.R., Farkhutdinov U.R. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2012; (2): 108–112. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz?ysclid=mmoo12jbq6971126742> (in Russian).
81. Ilkovich Yu.M., Novikova L.N., Baranova O.P. [Alveolar proteinosis of the lungs: errors in diagnosis and treatment (literature data and extensive experience)]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova.* 2013; 5 (2): 95–101 (in Russian).
82. Lenshin A.V., Ilyin A.V., Kinyaykin M.F., Kraynov S.A. [Alveolar pulmonary proteinosis (literature review, clinical and radiological observations, dynamics)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2015; (55): 118–131. Available at: <https://efpd.elpub.ru/jour/article/view/687> (in Russian).
83. Ilkovich M.M. [Alveolar proteosis]. In: Chuchalin A.G., ed. Respiratory Medicine. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 3: 89–94. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/4047-4830cf-325837/?anchor=R15_7#R15_7 (in Russian).
84. Brimkulov N.N., Stepanyan I.E., Tarabrin E.A. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis: a fatal case and a literature review]. *Meditsina Kirgystana.* 2017; (4): 7–14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/legochnyy-alveolyarnyy-proteinoz-klinicheskii-sluchay-i-obzor-literatury> (in Russian).
85. Bakenova R.A., Tusupbekova M.M., Baiturlin Zh.G. [Alveolar proteinosis of the lungs: diagnostic and treatment issues]. *Klinicheskaya meditsina.* 2017; (2): 80–85. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alveolyarnyy-proteinoz-legkih-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya/viewer> (in Russian).
86. Naumova I.V., Khairzamanova T.A. [Alveolar proteinosis: diagnosis, role of bronchioloalveolar lavage in disease therapy]. *Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2017; (4): 90–93. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.90-93 (in Russian).
87. Anaev E.Kh. [Pulmonary alveolar proteinosis: diagnosis and treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2019; (2): 34–42. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_34.pdf (in Russian).
88. Avdeev S.N., Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Bilateral pulmonary dissemination without complaints in a 37-year-old smoking man. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2006; (2): 62–63. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_2_2006_62.pdf (in Russian).
89. Tsvetkova O.A., Kogan E.A., Abdullaeva G.B., Voronkova O.O. [A case of idiopathic alveolar proteinosis]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; (17): 1147–1151. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sluchay_idiopatcheskogo_alveolyarnogo_proteinoza/?ysclid=mmordep3tz72898903# (in Russian).

Поступила: 15.01.26
Принята к печати: 10.03.26

References

1. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
2. Kumar A., Abdelmalak B., Inoue Y. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 554–565. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30043-2.
3. Trapnell B.C., Nakata K., Bonella F. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5 (1): 16. DOI: 10.1038/s41572-019-0066-3.
4. Ifikhar H., Nair G.B., Kumar A. Update on diagnosis and treatment of adult pulmonary alveolar proteinosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 701–710. DOI: 10.2147/TCRM.S193884.
5. McCarthy C., Carey B.C., Trapnell B.C. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205: 1016–1035. DOI: 10.1164/rccm.202112-2742so.

23. Karoli N.A., Arkhangel'skaya E.E., Zarmanbetova O.T. [Pulmonary alveolar proteinosis: case report]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2020; 10 (3): 237–242. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-237-242 (in Russian).
24. Quintana V., Rachina S.A., Avdeev S.N., Tyurin I.E. [Possible autoimmune pulmonary alveolar proteinosis]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 61–64. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200008 (in Russian).
25. Shapovalova T.G., Ryabova A.Yu., Shashina M.M., Mezhdidova Z.V. [Pulmonary alveolar proteinosis (a clinical case)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021; 17 (4): 738–741. Available at: https://ssmj.ru/system/files/archive/2022/2021_04_738-741.pdf?ysclid=m-morox0sq978150697 (in Russian).
26. Kogan E.A., Demura T.A., Shchelokova E.E. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis associated with the persistence of the SARS-CoV2 virus]. *Arkhiv patologii*. 2024; 86 (3): 46–51. DOI: 10.17116/patol20248603146 (in Russian).
27. McCarthy C., Avetisyan R., Carey B.C. et al. Prevalence and health-care burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2018; 13 (1): 129. DOI: 10.1186/s13023-018-0846-y.
28. Inoue Y., Nakata K., Arai T. et al. Epidemiological and clinical features of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Respirology*. 2006; (11, Suppl.): S55–S60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00810.x.
29. Tanaka N., Watanabe J., Kitamura T. et al. Lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis express a factor which neutralizes granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *FEBS Lett*. 1999; 442 (2-3): 246–250. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01668-8.
30. Kitamura T., Uchida K., Tanaka N. et al. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 162 (2, Pt 1): 658–662. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9910032.
31. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (2): 215–235. DOI: 10.1164/rccm.2109105.
32. Borie R., Danel C., Debray M.P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev*. 2011; 20 (120): 98–107. DOI: 10.1183/09059180.00001311.
33. Loshchilov Yu. A. [Lipoproteinosis under the influence of industrial aerosols as a reflection of damage to the surfactant system]. *Pul'monologiya*. 2007; (5): 111–114. DOI: 10.18093/0869-0189-2007-0-5-111-113 (in Russian).
34. Ilyenkova N.A., Konopleva O.S., Zhigunova O.S. [Clinical case of pulmonary alveolar proteinosis in a child with primary immunodeficiency]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2022; 17 (1): 81–83. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17023 (in Russian).
35. Godwin J.D., Müller N.L., Takasugi J.E. Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology*. 1988; 169 (3): 609–613. DOI: 10.1148/radiology.169.3.3186983.
36. Holbert J.M., Costello P., Li W. et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2001; 176 (5): 1287–1294. DOI: 10.2214/ajr.176.5.1761287.
37. Sui X., Du Q., Xu K.F. et al. Quantitative assessment of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) with ultra-dose CT and correlation with Pulmonary Function Tests (PFTs). *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0172958. DOI: 10.1371/journal.pone.0172958.
38. Bai J., Xu J., Yang W. et al. A new scale to assess the severity and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis. *Can. Respir. J*. 2016; 2016: 3412836. DOI: 10.1155/2016/3412836.
39. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care*. 2011; 56 (7): 1016–1028. DOI: 10.4187/respcare.01125.
40. Lee E. A new, rapid way to test for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2026; 31 (2): 122–123. DOI: 10.1002/resp.70172.
41. Bonfield T.L., Kavuru M.S., Thomassen M.J. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin. Immunol*. 2002; 105 (3): 342–350. DOI: 10.1006/clim.2002.5301.
42. Sakagami T., Beck D., Uchida K. et al. Patient-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies reproduce pulmonary alveolar proteinosis in nonhuman primates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (1): 49–61. DOI: 10.1164/rccm.201001-0008OC.
43. Narita C., Shima K., Sekiguchi J.I. et al. Rapid serological detection of Anti-GM-CSF autoantibodies in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis using a novel immunochromatographic test. *Respirology*. 2026; 31 (2): 184–192. DOI: 10.1002/resp.70137.
44. Costello J.F., Moriarty D.C., Branthwaite M.A. et al. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax*. 1975; 30 (2): 121–132. DOI: 10.1136/thx.30.2.314.
45. Briens E., Delaval P., Mairesse M.P. et al. [Pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev. Mal. Respir*. 2002; 19 (2, Pt 1): 166–182. Available at: <https://europepmc.org/article/med/12040317> (in French).
46. Huang J., Xie S., Gao Y. et al. Phenotypic heterogeneity in mortality and prognosis of pulmonary alveolar proteinosis: a large-scale, global pooled analysis of individual level data. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2025; 20 (1): 102. DOI: 10.1186/s13023-025-03617-3.
47. Akira M., Inoue Y., Arai T. et al. Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2016; 207 (3): 544–551. DOI: 10.2214/ajr.15.14982.
48. Da Nam B., Kim T.J., Chung M.P. et al. CT findings in pulmonary alveolar proteinosis: serial changes and prognostic implications. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (10): 5774–5783. DOI: 10.21037/jtd.2018.09.86.
49. Guirriec Y., Luque-Paz D., Bernard G. et al. Pulmonary fibrosis in patients with auto-immune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective nationwide cohort study. *ERJ Open Res*. 2024; 10 (6): 00314–2024. DOI: 10.1183/23120541.00314-2024.
50. Punatar A.D., Kusne S., Blair J.E. et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *J. Infect*. 2012; 65 (2): 173–179. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.020.
51. Mabo A., Borie R., Wemeau-Stervinou L. et al. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. *Thorax*. 2023; 79 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thorax-2023-220040.
52. Jouneau S., Chauvin P., Lederlin M. et al. Pharmacotherapy for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Drugs*. 2025; 85 (10): 1193–1206. DOI: 10.1007/s40265-025-02228-3.
53. Beccaria M., Luisetti M., Rodi G. et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J*. 2004; 23 (4): 526–531. DOI: 10.1183/09031936.04.00102704.
54. Cooper J.D., Duffin J., Glynn M.F. et al. Combination of membrane oxygenator support and pulmonary lavage for acute respiratory failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1976; 71 (2): 304–308. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)40247-X.
55. Shah P.L., Hansell D., Lawson P.R. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000; 55 (1): 67–77. DOI: 10.1136/thorax.55.1.67.
56. Campo I., Luisetti M., Griese M. et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2016; 11 (1): 115. DOI: 10.1186/s13023-016-0497-9.
57. Awab A., Khan M.S., Youness H.A. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. *J. Thorac Dis*. 2017; 9 (6): 1697–1706. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.10.
58. Rogers R.M., Levin D.C., Gray B.A., Moseley L.W. Jr. Physiologic effects of bronchopulmonary lavage in alveolar proteinosis. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1978; 118 (2): 255–264. DOI: 10.1164/arrd.1978.118.2.255.
59. Seymour J.F., Dunn A.R., Vincent J.M. et al. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 1996; 335 (25): 1924–1925. DOI: 10.1056/nejm199612193352513.
60. Ohashi K., Sato A., Takada T. et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Med*. 2012; 106 (2): 284–293. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.019.
61. Tazawa R., Ueda T., Abe M. et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381 (10): 923–932. DOI: 10.1056/nejmoa1816216.
62. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (17): 1635–1644. DOI: 10.1056/nejmoa1913590.
63. Trapnell B.C., Inoue Y., Bonella F. et al. Phase 3 trial of inhaled molgramostim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med*. 2025; 393 (8): 764–773. DOI: 10.1056/NEJMoa2410542.
64. Munsif M., Sweeney D., Leong T.L., Stirling R.G. Nebulised granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2023; 32 (170): 230080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2023.

65. Akasaka K., Tanaka T., Kitamura N. et al. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15 (1): 88. DOI: 10.1186/s12890-015-0085-0.
66. Kavuru M.S., Bonfield T.L., Thomassen M.J. Plasmapheresis, GM-CSF, and alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1036. DOI: 10.1164/ajrccm.167.7.950.
67. Kavuru M.S., Malur A., Marshall I. et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00197710.
68. Soyez B., Borie R., Menard C. et al. Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-018-0780-5.
69. Borie R., Debray M.P., Laine C. et al. Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1503–1506. DOI: 10.1183/09031936.00160908.
70. McCarthy C., Lee E., Bridges J.P. et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat. Commun.* 2018; 9 (1): 3127. DOI: 10.1038/s41467-018-05491-z.
71. Gaine S.P., O'Marcaigh A.S. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest.* 1998; 113 (2): 563–564. DOI: 10.1378/chest.113.2.563-a.
72. Suzuki T., Trapnell B.C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 431–440. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.

Received: January 15, 2026

Accepted for publication: March 10, 2026

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); главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; 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); 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; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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

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

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля

болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (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, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (SPIN-code: 8685-0277; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

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; Scopus 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; Scopus 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: berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Zelimkhan G. Berikhanov, 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: berikhanov_z_g@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 5506-9748; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-3987>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Мержоева З.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Трушенко Н.В., Берикханов З.Г., Тарабрин Е.А. — написание и редактирование текста

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors Contribution

Avdeev S.N. — concept of the article, approval of the final version of the article

Merzhoeva Z.M. — collection and processing of material, writing of text

Trushenko N.V., Berikhanov Z.M., Tarabrin E.A. — text writing and editing

All authors confirm compliance of their authorship with the ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the manuscript, read and approved the final version to be published).

Состав тела больных муковисцидозом: его влияние на показатели заболеваемости и выживаемости, динамика на фоне таргетной терапии

Н.А.Крылова¹, Е.Л.Амелина¹, С.А.Красовский^{1,2}, Р.У.Кагазежев¹✉, М.В.Афанасьева^{1,3}

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

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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

Резюме

По результатам исследований последних лет показано, что при оценке состояния питания людей с муковисцидозом (МВ) необходимо оценивать не только индекс массы тела (ИМТ), но и состав тела. Расчет жировой (ЖМТ) и безжировой (БЖМТ) массы тела (МТ) не менее важен, поскольку связь этих характеристик с показателями респираторной функции сильнее, чем с традиционными антропометрическими параметрами. Низкий или нормальный ИМТ может маскировать высокую ЖМТ или низкую безжировую (мышечную) МТ. Сообщается о положительном влиянии таргетной терапии на ИМТ, но влияние патогенетической терапии МВ на состав тела изучен недостаточно. **Целью** обзора являлось ознакомление с результатами исследований по оценке состава тела у пациентов с МВ. В обзоре изложены данные о методах и преимуществах оценки состава тела перед традиционными антропометрическими измерениями, особенностях состава тела у пациентов с МВ, влиянии компонентов тела, в частности ЖМТ и БЖМТ, на респираторную функцию, особенностях изменения состава тела на фоне таргетной терапии и возникновения кардиометаболических рисков. **Материалы и методы.** Изучены доступные публикации базы данных *PubMed*, отобранные в результате поиска по следующим ключевым словам: «состав тела у пациентов с муковисцидозом», «состав тела у пациентов с муковисцидозом на фоне таргетной терапии». **Заключение.** Оценка состава тела может стать важным инструментом мониторинга нутритивного статуса пациента, оценки эффективности патогенетической терапии, а также руководством в коррекции диеты и подбора препаратов лечебного питания для пациентов с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, нутритивный статус, индекс массы тела (ИМТ), состав тела, жировая масса тела, безжировая масса тела, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании Нутриция (Nutricia).

© Крылова Н.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Кагазежев Р.У., Афанасьева М.В. Состав тела больных муковисцидозом: его влияние на показатели заболеваемости и выживаемости, динамика на фоне таргетной терапии. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 262–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-262-271

Body composition in patients with cystic fibrosis, its impact on morbidity and survival rates, and its changes during targeted therapy

Natalia A. Krylova¹, Elena L. Amelina¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Rezuan U. Kagazhev¹✉, Maria V. Afanasyeva¹

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

² Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”): ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Abstract

Recent research findings indicate that assessment of the nutritional status of people with cystic fibrosis (CF) should account for not only BMI but also body composition. Estimating fat and lean mass is equally important because these characteristics are associated with respiratory function indicators stronger than traditional anthropometric parameters. A low or normal BMI may mask high fat mass or low lean (muscle) mass. Researchers report a positive effect of targeted therapy on BMI, but the impact on body composition has not been adequately studied. **The aim** of this paper was to review the results of studies assessing body composition in patients with cystic fibrosis. The review presents data on methods for assessing body composition, the advantages of body composition assessment over traditional anthropometric measurements, body composition

characteristics in patients with cystic fibrosis, the impact of body components, in particular fat and lean mass, on respiratory function, changes in body composition during targeted therapy, and the emergence of cardiometabolic risks. **Methods.** We selected publications in the PubMed database using the following keywords: “body composition in patients with cystic fibrosis” and “body composition in patients with cystic fibrosis during targeted therapy”. **Conclusion.** Body composition assessment can be an important tool for monitoring patient’s nutritional status, assessing effectiveness of targeted therapy, and guiding dietary modifications and selection of therapeutic nutritional supplements for patients with cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, nutritional status, body mass index (BMI), body composition, body fat mass, fat-free mass, targeted therapy.

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

Funding. The article was published with the support of Nutricia.

© Krylova N.A. et al., 2026

For citation: Krylova N.A., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Kagazhev R.U., Afanasyeva M.V. Body composition in patients with cystic fibrosis, its impact on morbidity and survival rates, and dynamics during targeted therapy. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 262–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-262-271

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает вследствие мутации в гене трансмембранного регулятора (*CFTR*), кодирующего белок — анионный канал, представленный во многих тканях организма (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поджелудочная железа (ПЖ), гепатобилиарная система). Нарушение функции белка *CFTR* приводит к сгущению секрета слизистых оболочек в дыхательных путях, что является причиной рецидивирующих инфекций и хронического воспаления; сгущение секрета слизистых оболочек ЖКТ и выводных протоков ПЖ приводит к снижению экзокринной функции ПЖ, воспалению, нарушению моторики и дисбиозу ЖКТ. При сочетании хронического респираторного воспаления, дисфункции ПЖ и ЖКТ, с одной стороны, наблюдается увеличение потребности в энергии, с другой — повышение потерь потребляемых питательных веществ, что в итоге становится причиной развития тяжелого нутритивного дефицита у пациентов с МВ. Состояние нутритивного статуса тесно связано с функцией легких и продолжительностью жизни, поэтому коррекция питания является одной из основ в лечении МВ [1, 2].

Методы оценки состояния питания у взрослых пациентов с муковисцидозом

Традиционно для оценки состояния питания у взрослых используются антропометрические показатели — масса тела (МТ), рост и абсолютное значение индекса массы тела (ИМТ). Низкий показатель ИМТ у больных МВ связан с низкими показателями функции легких и высоким уровнем смертности. По этой причине Фондом муковисцидоза рекомендуется поддерживать ИМТ ≥ 22 кг / м² для женщин и ≥ 23 кг / м² — для мужчин [3].

ИМТ легко рассчитать, однако показатель имеет ограничения: не учитывается состав тела — количество жировой (ЖМТ) и безжировой (БЖМТ) МТ [4].

В настоящее время отечественными клиническими рекомендациями [5] не предусмотрены методы оценки состава тела и не отражено влияние избытка ЖМТ и дефицита БЖМТ на легочную функцию и течение МВ, хотя в ряде отечественных исследований указывается на это [6]. Оценка состава тела считается важной частью оценки питания при МВ и рекомендуется зарубежными профессиональными руководствами [7, 8].

Состав тела можно представить несколькими моделями:

- двухкомпонентная = ЖМТ + БЖМТ;
- трехкомпонентная = ЖМТ + БЖМТ + костная масса;
- многокомпонентная = ЖМТ + ≥ 3 компонентов БЖМТ [4].

Для количественной оценки состава тела существует ряд инструментов, в т. ч. двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry* — DEXA), биоэлектрический биоимпедансный анализ (БИА), магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, плетизмография с вытеснением воздуха и метод стабильных изотопов. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки, однако ни один не является «золотым стандартом» при МВ [4].

P.Calella et al. (2019) опубликован обзор 124 исследований методов оценки состава тела у пациентов с МВ, по данным которого продемонстрировано следующее:

- в 34 % случаев использовалась DEXA;
- в 10 % — БИА;
- в 31 % — смешанные методы оценки состава тела;
- 10 исследований касались валидации методов.

Выводы о соответствии различных методов оказались противоречивыми [9].

В Руководстве по диетотерапии при муковисцидозе у младенцев, детей и взрослых (*ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis*, 2016) важности оценки состава тела уделялось небольшое внимание — в основном обсуждалась оценка состава тела с помощью DEXA. В обновленном руководстве (2024) подчеркивается, что для оценки состава тела могут применяться различные методы:

- DEXA;
- биоимпедансометрия (для детей с 5 лет);
- измерение силы захвата кисти (для лиц старше 6 лет);
- антропометрические измерения (окружность середины плеча и толщина кожной складки).

Выбор метода оценки состава тела должен определяться доступностью, наличием ресурсов и технических средств, а также клиническими факторами [7, 8].

Наиболее объективные данные о составе тела (ЖМТ, БЖМТ и данные о распределении жира) могут

быть получены с помощью DEXA, однако методика пока может быть малодоступной в России [10].

БИА, являющийся неинвазивным и более доступным «прикроватным» методом, можно применять для оценки состава тела при МВ; результаты измерения при использовании БИА достоверны и сопоставимы с таковыми, полученными с помощью DEXA [4, 8, 10].

Для оценки состава тела можно также применять антропометрию средней трети плеча, включая измерение окружности середины плеча и кожных складок над трицепсом, особенно в случаях, если DEXA или БИА недоступны. Для измерения окружности мышц плеча требуется обычная сантиметровая лента и калипер [8, 10].

У взрослых и детей ≥ 6 лет с МВ могут быть рассмотрены повторные измерения силы сжатия руки (кисти), поскольку это может помочь обнаружить ранние изменения мышечной функции. Методика является простой, недорогой, неинвазивной и в то же время чувствительной. Проводится с использованием различных динамометров. Считается, что сила сжатия руки отражает состояние питания, поскольку изменяется прямо пропорционально потерям белка, однако зависит от возраста, пола и психологического состояния человека [8, 10].

Состав тела у взрослых пациентов с муковисцидозом

В общей популяции взрослых пациентов имеются различия в составе тела: у женщин больше ЖМТ, у мужчин — мышечной массы; у мужчин чаще жир накапливается в области туловища, у женщин — в области бедер. Различается состав тела также у представителей разных рас: у афроамериканцев больше мышечной массы, особенно в области конечностей, по сравнению с представителями европеоидной расы при одинаковом ИМТ. С возрастом состав тела меняется в сторону увеличения ЖМТ и снижения мышечной массы [11, 12].

По данным большинства исследований выявляют различия в составе тела у пациентов с МВ по сравнению с общей популяцией. У взрослых пациентов с МВ снижена доля ЖМТ (%) и БЖМТ по сравнению с общей популяцией в целом [4].

В обновленном руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS (2024) особый акцент делается на необходимости оценки состава тела с расчетом ЖМТ и БЖМТ. В процессе наблюдения за пациентом с МВ следует проводить оценку состава тела с расчетом ЖМТ и БЖМТ, а не только исключительно ИМТ, потому что связь ЖМТ и БЖМТ с показателями респираторной функции сильнее, чем только ИМТ, а также потому, что низкий или нормальный ИМТ может маскировать высокую ЖМТ или низкую БЖМТ [7].

C. Botton *et al.* оценивался состав тела у взрослых пациентов с МВ ($n = 51$) методом DEXA. Обнаружено, что даже при использовании порогового значения ИМТ $< 19,9$ кг / м² определяется снижение БЖМТ у 43 % пациентов [13].

Также нормальные показатели ИМТ могут маскировать ожирение при нормальной МТ и риск метаболических осложнений. J.A. Alvarez *et al.* оценивался состав тела у взрослых пациентов с МВ методом воздушной плетизмографии, при этом у 31 % участников исследования обнаружено ожирение с нормальным ИМТ (< 25 кг / м²) — доля ЖМТ > 30 % у женщин и > 23 % — у мужчин [14].

В общей популяции избыток ЖМТ оказывает отрицательное влияние на легочную функцию [14]. Данные о взаимосвязи легочной функции, в первую очередь объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), с избыточной ЖМТ у пациентов с МВ противоречивы. По данным некоторых исследований указывается на улучшение ОФВ₁ на фоне избыточной ЖМТ, по результатам других — дополнительного преимущества избытка ЖМТ не наблюдается [14]. При оценке у взрослых пациентов с МВ ($n = 40$) БЖМТ, морфометрических параметров диафрагмы и результатов спирометрии установлено снижение показателей спирометрии при снижении БЖМТ, а снижение БЖМТ ассоциировано со снижением массы диафрагмы [15]. Снижение массы мышц бедра связано со снижением функции легких при МВ. В исследовании с участием молодых взрослых с МВ мужского пола ($n = 85$) с частыми респираторными обострениями (> 2 раз в год) была обнаружена более низкая БЖМТ всего тела и нижних конечностей по сравнению с лицами с нечастыми обострениями [16].

Более высокий показатель БЖМТ связан с большей плотностью костной ткани. Наоборот, более высокий показатель ЖМТ был связан с большей потерей минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника в течение 2 лет [17]. Высокий уровень интерлейкина (IL)-6 был связан с потерей ЖМТ у взрослых пациентов с МВ. Предполагается, что хроническое воспаление и легочные инфекции способствуют изменению состава тела у пациентов с МВ, в частности, снижению ЖМТ и костной массы [18]. По результатам исследования с участием взрослых пациентов выявлены более высокие концентрации маркеров воспаления (IL-6 и С-реактивного белка) при более низком значении соотношения ЖМТ / БЖМТ [19].

У молодых взрослых и подростков с МВ ($n = 24$) отмечены отрицательная корреляция Z-индекса БЖМТ, высокий уровень инсулинорезистентности и более низкий уровень чувствительности к инсулину [20]. M.P. Bellissimo *et al.* показано, что висцеральная жировая ткань положительно коррелирует с уровнем глюкозы в крови у взрослых пациентов с МВ ($n = 24$) [21].

В настоящее время наблюдается рост числа случаев выявления избыточной МТ и ожирения у лиц с МВ. Избыточной МТ считается при ИМТ 25–29,9 кг / м² для взрослых или 85–94,9 процентиля — для детей; ожирение — при ИМТ ≥ 30 кг / м² для взрослых и ≥ 95 -ом процентиле — для детей. Эти стандартные определения избыточной МТ и ожирения используются для описания лиц с МВ [22, 23].

С ростом осведомленности о проблеме избыточного питания при МВ в национальных реестрах начали публиковаться статистические данные по указанной

проблеме. Согласно отчету реестра Фонда борьбы с МВ (США, 2024), у 28,9 % взрослых пациентов с МВ отмечается избыточная МТ, 13,6 % страдают ожирением. С 1999 г., когда этот показатель составлял 12,8 %, распространенность избыточной МТ и ожирения среди взрослых увеличилась более чем в 2 раза [24]. Согласно ежегодному отчету Европейского регистра пациентов с муковисцидозом (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* – ECFSPR, 2023), в 14 из 42 европейских стран сообщается как минимум об 1 взрослом пациенте с МВ, ИМТ у которого составляет $> 40 \text{ кг} / \text{м}^2$. Такой показатель свидетельствует о росте распространенности экстремального ожирения среди пациентов с МВ [25].

В руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS (2024) подчеркивается, что избыточной МТ и ожирения при МВ следует избегать, т. к. с ними связаны серьезные проблемы, такие как гипертония, гиперхолестеринемия, стеатоз печени и диабет [7].

Специфичными для пациента с МВ факторами, связанными с избыточной МТ или ожирением, в настоящее время считаются более старший возраст, отсутствие панкреатической недостаточности, относительно сохранная функция легких, наличие хотя бы одного аллеля класса IV или V, низкий социально-экономический статус, мужской пол и прием ивакафтора [22].

Влияние таргетной терапии на индекс массы тела и состав тела

Первый CFTR-модулятор – потенциатор ивакафтор одобрен к применению Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (*Food and Drug Administration* – FDA) с 2012 г. Ивакафтор потенцирует работу хлорного канала на апикальной мембране эпителиальной клетки, увеличивая его способность к открытию. В 2019 г. потенциатор хлорного канала ивакафтор был одобрен для 96 мутаций гена *CFTR*. Механизмы увеличения МТ на фоне таргетной терапии – снижение воспаления в кишечнике, увеличение фекальной эластазы, уменьшение симптомов дискомфорта со стороны ЖКТ, улучшение аппетита, снижение психологической составляющей, на фоне которой улучшается восприятие еды и своего тела, наиболее изучены для ивакафтора [25–27].

По результатам исследования ранних модуляторов CFTR выявлены различные влияния на МТ. Применение ивакафтора было связано со значительным нарастанием ИМТ по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте ≤ 20 лет с мутацией в гене *CFTR G551D*, получавших лечение в течение 48 нед. [27].

В исследовании ARRIVAL оценивался уровень фекальной эластазы-1 и ИМТ у детей в возрасте 12–24 мес. на фоне терапии ивакафтором. Установлено, что у 6 из 9 пациентов, уровень эластазы-1 у которых составлял $< 50 \text{ мкг} / \text{г}$, показатель увеличился $> 200 \text{ мкг} / \text{г}$, ИМТ снизился на 56 %, что указывало на улучшение функции ПЖ [27]. Аналогичные результаты получены V.A.Stallings et al. в группе детей 2–5 лет. В более старшей группе (лица в возрасте 5 лет и старше)

увеличения фекальной эластазы-1 через 3 мес. лечения ивакафтором не обнаружено, но отмечено значительное изменение коэффициента абсорбции жира, что коррелировало с показателем ОФВ₁ [28]. На фоне терапии ивакафтором увеличивалась концентрация в крови IGF-19 и снижался уровень С4 (маркеры абсорбции и синтеза желчных кислот) и уменьшались проявления стеатогепатоза [29]. Через 3 мес. терапии ивакафтором уровень фекального кальпротектина снижался на 30–40 мкг / г стула ($p < 0,01$); через 6,1 мес. лечения формировался более здоровый микробиом кишечника [30]. Через 1 мес. от начала приема ивакафтора у пациентов продемонстрировано снижение времени достижения pH 5,5 после опорожнения желудка, что ассоциировано с увеличением секреции бикарбоната [31]. Энергия основного обмена при МВ возрастает, что связано с легочными и желудочно-кишечными симптомами МВ. Через 3 мес. от начала терапии ивакафтором энергия основного обмена снижалась на $5,5 + 12,0 \%$ ($p < 0,05$) [32]. Влияние таргетной терапии на функцию ЖКТ, ПЖ и энергетический обмен представлено на рисунке [23].

По данным исследования V.A.Stallings et al. у пациентов в возрасте от 5 лет до 61 года с мутациями CFTR III–V классов продемонстрированы изменения МТ ($+ 2,5 \text{ кг}$ в среднем) на фоне приема ивакафтора, что сопровождалось следующими изменениями состава тела:

- $+ 0,9 \text{ кг}$ за счет БЖМТ;
- $+ 1,6 \text{ кг}$ за счет ЖМТ за 3 мес. лечения.

У 18 пациентов с МВ (одна из мутаций III–V классов), принимавших ивакафтор, через 24 мес. зарегистрировано значительное увеличение МТ, ИМТ, ЖМТ, но без изменения БЖМТ [28].

Аналогичные механизмы, вероятно, наблюдаются на фоне терапии тройной комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ). Первая тройная комбинация модуляторов трансмембранного регулятора МВ ЭТИ была одобрена FDA в октябре 2019 г. для пациентов с МВ в возрасте 12 лет и старше, имеющих по крайней мере одну копию аллеля *CFTR F508del*. Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* – ЕМА) препарат ЭТИ для пациентов с МВ с генотипом F508del/F508del одобрен в августе 2020 г. [1, 32]. В России препарат зарегистрирован в июне 2023 г. для пациентов старше 6 лет.

На фоне приема ЭТИ средняя скорость увеличения МТ была выше на $1,47 \text{ кг} / \text{м}^2$ в год от начала приема препарата по сравнению с плацебо [32]. C.Knott-Torcal et al. наблюдалось значительное увеличение ИМТ и ЖМТ у пациентов с МВ ($n = 36$) на фоне приема ЭТИ через 6 мес. лечения [33]. L.R.Caley et al. отмечено, что за 2 года терапии ЭТИ медиана ИМТ значительно увеличилась – с $23,3$ до $24,58 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p < 0,001$); потребление энергии, напротив, снизилось с $2\,552$ до $2\,153 \text{ ккал}$ в сутки ($p < 0,001$). Вклад макронутриентов в общее потребление энергии не менялся с течением времени. Таким образом, коррекция работы CFTR приводит к частичной коррекции сложных клеточных взаимодействий, которые могут изменять метаболизм и энергетический обмен; при терапии

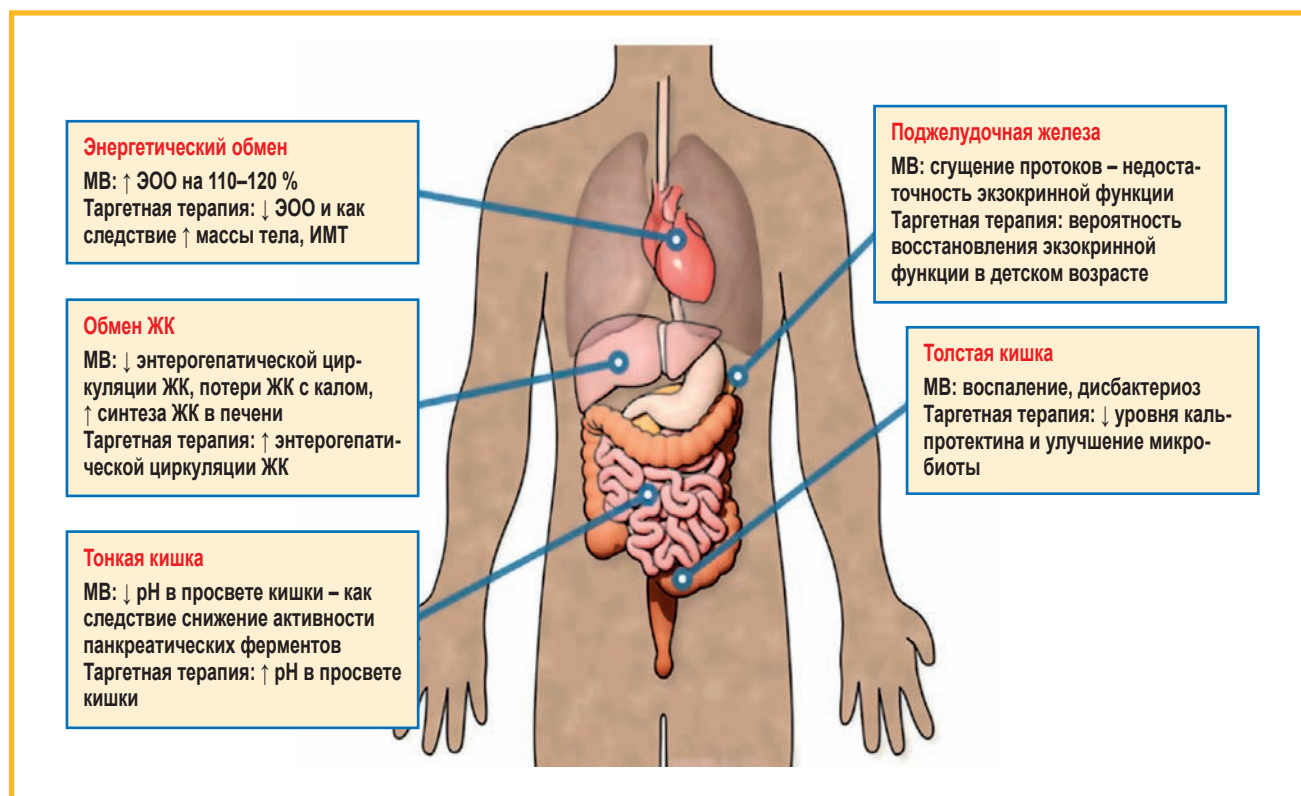


Рисунок. Потенциальные механизмы улучшения нутритивного статуса у пациентов на фоне таргетной терапии [23]

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; МВ – муковисцидоз; ЭОО – энергия основного обмена; ЖК – желчные кислоты.

Figure. Potential mechanisms for improving the nutritional status in patients undergoing targeted therapy [23]

ЭТИ снижается системное воспаление, уменьшается воспаление в кишечнике, снижается частота респираторных обострений, тем самым уменьшая расход энергии [1].

M.C. Petersen et al. проведено одноцентровое ретроспективное исследование с участием взрослых пациентов с МВ ($n = 134$). Показано, что терапия ЭТИ была связана с увеличением ИМТ при среднем сроке наблюдения 12,2 мес. Наблюдалось значительное повышение артериального давления, а у пациентов с МВ-ассоциированным сахарным диабетом при применении ЭТИ повышался уровень общего холестерина в сыворотке крови, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности. Таким образом, сделан вывод о том, что широкое применение ЭТИ может способствовать перееданию у людей с МВ и росту кардиометаболических факторов риска (артериальная гипертензия и дислипидемия). Учитывая увеличение среднего возраста пациентов, живущих с МВ, растущую распространенность переедания, артериальной гипертензии и гиперлипидемии в популяции больных МВ, вероятно, все это приведет к увеличению частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [32]. В недавних рекомендациях Академии питания и диетологии (*Academy of Nutrition and Dietetics*, США) подчеркивается возросшая распространенность избыточной МТ и ожирения среди пациентов с МВ и рекомендуется учитывать на фоне таргетной терапии кардиопротективные модели питания, а не только традиционные диеты с высоким содержанием жиров и калорий [32].

Среди публикаций, посвященных этой проблеме, много исследований, в которых сообщается о положительном влиянии таргетной терапии на антропометрические показатели (МТ, рост, ИМТ), но мало сведений о влиянии патогенетического лечения на состав тела [4]. *S.J. King et al.* по результатам измерения состава тела в группе пациентов, получающих ивакафтор, показано значительное увеличение ИМТ и доли ЖМТ через 28 дней; через 5 мес. приема ивакафтора также отмечалось нарастание МТ и ЖМТ, при этом БЖМТ не нарастала; через 2 года терапии не отмечалось никаких изменений показателей антропометрии состава тела по сравнению с показателями, зафиксированными через 6 мес. [34].

S.J. King et al. изучался состав тела у пациентов с тяжелым течением МВ в течение 1 года на фоне приема комбинации лумакафтор / ивакафтор. Через 6 мес. терапии ЖМТ увеличилась на 20 %, также отмечено увеличение БЖМТ на 5 %_{исх.}. Исходный ИМТ имел обратную корреляцию с изменением БЖМТ, а наибольший прирост БЖМТ наблюдался у лиц с исходно более низким ИМТ. Изменения БЖМТ к концу 1-го года терапии коррелировали с большим сокращением сроков госпитализации и внутривенного приема антибактериальной терапии [35].

В настоящее время тройная комбинация модуляторов CFTR – ЭТИ стала новым стандартом лечения пациентов с МВ с хотя бы одним вариантом F508del в гене *CFTR*.

По результатам подавляющего большинства исследований на фоне лечения ЭТИ было отмечено

улучшение антропометрических показателей. Однако лишь в немногих из них оценивалось изменение состава тела. У пациентов с МВ ($n = 434$) через 12 мес. после начала ЭТИ доля лиц с недостаточностью питания ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$) снизилась с 38,6 до 11,3 % ($p = 0,0001$). Показатели МТ увеличивались в течение 1-го года, а затем стабилизировались [36].

M. C. Petersen et al. наблюдалось снижение показателей недостаточной МТ (с 7,5 до 2,2 %) при одновременном увеличении показателей избыточной МТ (с 19,4 до 31,3 %) и ожирения (с 7,5 до 9,7 %) [32]. Аналогичным образом *D. Proud et al.* продемонстрировано увеличение как БЖМТ, так и ЖМТ с помощью биоимпедансометрии: среднее увеличение через 7 мес. после начала терапии ЭТИ составило 2,5 и 2,1 кг соответственно [37].

Однако не во всех исследованиях наблюдалось увеличение БЖМТ. *V. Grancini et al.* на примере группы пациентов с сахарным диабетом ($n = 24$), связанным с МВ, продемонстрировано, что после 6 мес. лечения ЖМТ, измеренная с помощью биоимпедансометрии, значительно (в среднем на 1,6 кг) увеличилась, но без существенного увеличения БЖМТ [38].

C. Knott-Torcal et al. также наблюдалось значительное увеличение ИМТ у пациентов с МВ ($n = 36$) после 6 мес. лечения, а также увеличение ЖМТ и площади висцерального жира с тенденцией к увеличению БЖМТ (примерно на 600 г), хотя это изменение не достигло статистической значимости [33]. Этими же авторами опубликованы результаты исследования изменений состава тела у взрослых пациентов ($n = 26$) с помощью компьютерной томографии на уровне XII грудного позвонка. Было отмечено увеличение общей площади тела за счет увеличения общей ЖМТ, подкожного, висцерального и межмышечного жира (все показатели со значительными различиями). Единственным мышечным компонентом, в котором после лечения наблюдалось увеличение, были мышцы очень низкой плотности, что указывает на развитие миостеатоза [39].

В ходе ретроспективного исследования у взрослых пациентов с МВ ($n = 66$) проведен автоматизированный анализ состава тела по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, по данным которого отмечено заметное увеличение всех показателей жировой ткани, в т. ч. общего показателя жировой ткани (+ 46,21 %); показатель мышечной ткани увеличился незначительно, но статистически значимо (+ 1,63 %). У участников исследования с изначально недостаточной МТ наблюдалось более выраженное увеличение общего показателя жировой ткани, в то время как увеличение показателя мышечной ткани было равномерным во всех категориях ИМТ [40].

Хотя по данным всех работ задокументировано увеличение МТ и ЖМТ, расхождения в изменениях БЖМТ между исследованиями могут быть вызваны разными факторами: отличиями в группах пациентов с МВ (с различной тяжестью заболевания на исходном этапе), методами измерения состава тела, уровнями физических нагрузок и тренированности. Влияние модуляторов CFTR на МТ и ИМТ различается в зави-

симости от генотипа CFTR и типа CFTR-модулятора. Значительное увеличение избыточной МТ и ожирения наблюдается у пациентов, получающих ЭТИ [41].

В связи со снижением энергозатрат на фоне приема таргетной терапии через 1 год после начала терапии ЭТИ наблюдается значительное нарастание МТ. Это связано с увеличением количества как ЖМТ, так и БЖМТ, что свидетельствует об улучшении метаболической эффективности и усвоении питательных веществ. Для подтверждения этих результатов и дальнейшего изучения механизмов, составляющих основу этих изменений, необходимы дальнейшие исследования с участием большей когорты пациентов [41].

Изменения подходов к диетотерапии при муковисцидозе на современном этапе

В обновленном руководстве ESPEN-ESPGHAN-ECFS (2024) суммированы современные представления в области питания пациентов с МВ. В настоящее время происходит очередное изменение приоритетов в организации нутритивной поддержки пациентов с МВ, при этом важная роль отводится индивидуальному подходу, что в первую очередь связано с введением патогенетической терапии МВ CFTR-модуляторами.

Исторически сложилось так, что основное внимание у пациентов с МВ уделялось нормализации и поддержанию МТ. С этой целью пациентам рекомендовалось придерживаться т. н. традиционной диеты, при которой предполагается калорийное питание с высоким содержанием жира и соли. Такой стиль питания у большинства пациентов вошел в привычку. По данным систематического обзора (2023) по оценке качества питания лиц с МВ выявлена низкая пищевая ценность рациона: дефицит белка, избыток жира, дефицит клетчатки; пациенты употребляли мало цельнозерновых продуктов, овощей, зелени, фруктов и бобовых. На фоне патогенетической терапии у пациентов с МВ снижается частота недоедания, но также возрастает частота избыточной МТ и ожирения. Повышение продолжительности жизни пациентов с МВ, получающих патогенетическую терапию, коррелирует с повышением риска развития хронических заболеваний — сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических. Риск развития артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности и СД можно снизить при помощи изменений в рационе питания. В обновленных рекомендациях по питанию (2024) предусмотрен переход от традиционной высококалорийной диеты с большим содержанием жира к рациональному питанию, которое рекомендуется населению в целом. В настоящее время рекомендации по питанию при МВ сосредоточены на потреблении продуктов, богатых питательными веществами, — цельнозерновых, бобовых, овощей, фруктов, ограничении добавленного сахара, соли и насыщенных жиров. Важно объяснить пациентам, что «традиционная диета» при МВ способствует набору МТ и может привести к ожирению при изменении энергетических потребностей после начала патогенетической терапии [42].

Таблица
Специализированные продукты лечебного питания, применяемые при недостаточности питания пациентов с муковисцидозом [43]

Table
Oral nutritional supplements used to correct nutritional deficiencies in patients with cystic fibrosis [43]

Продукт	Возрастные ограничения	Способ применения	Энергия, ккал / 100 мл	Белок, г / 100 мл	Жиры, г / 100 мл	Углеводы, г / 100 мл	Пищевые волокна, г / 100 мл
НУТРИНДринк с пищевыми волокнами	1–18 лет	Перорально	153	3,4	6,8	18,8	1,5 (MF6)
Нутризон Эдванс Нутридринк, сухая смесь	Дети с 1 года и взрослые	Перорально или зонд	100	3,9	3,9	12,2	–
			150	5,9	5,9	18,3	–
Нутризон диазон НЕ НР	Дети с 12 лет и взрослые	Перорально или зонд	150	7,7	7,7	11,7	1,5 (MF6)
Нутридринк Компакт Протеин	С 18 лет	Перорально	245	14,6	9,6	25,1	–

Изменение пищевых привычек — сложный процесс не только для пациентов с МВ, но и для многих врачей, которые ведут этих пациентов, это связано с тем, что существует положительная связь между МТ и функцией легких. Согласно данным реестров пациентов с МВ, функция внешнего дыхания (ФВД) положительно коррелирует с увеличением ИМТ до определенного порога, составляющего около 26 кг / м². По мере увеличения ИМТ показатель ОФВ₁ не продолжает улучшаться, а выходит на плато. Отсутствие устойчивой связи между увеличением ИМТ и ФВД позволяет предположить, что избыточная МТ и ожирение не оказывают дополнительного положительного влияния на ФВД по сравнению с нормальной МТ [23]. Пациенты, не принимающие CFTR-модуляторы, по-прежнему нуждаются в интенсивных усилиях по оптимизации калорийности рациона, гипералиментации. Для тех, кто принимает CFTR-модуляторы, традиционная высокожировая / высококалорийная диета при МВ может иметь негативные пищевые последствия. Клиницисты должны знать о потенциальных сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с традиционной высокожировой / высококалорийной диетой при МВ, особенно с учетом увеличения продолжительности жизни пациентов [10]. Применение лечебного питания не теряет актуальности на современном этапе — необходимы оптимизация калорийности рациона у пациентов, не принимающих CFTR-модуляторы, и увеличение пищевой ценности рациона (прежде всего коррекция дефицита белка) у пациентов, принимающих CFTR-модуляторы.

В настоящее время рекомендации по применению лечебного питания у пациентов на фоне таргетной терапии находятся на стадии разработки, в связи с этим при решении вопроса о назначении лечебного питания следует руководствоваться совместным опытом взрослого и детского центров МВ, рекомендуя пациентам гипернитрогенные смеси, гиперкалорические (150 ккал в 100 мл), осмолярностью ≤ 600 мосмоль / л с малым содержанием дисахаридов (сахароза — ≤ 10 г в 100 мл смеси); при отсутствии противопоказаний могут быть использованы смеси, содержащие пищевые волокна. Пример использования продуктов лечебного питания представлен

А.Н.Завьяловой и соавт. в пилотном исследовании изменений в компонентном составе тела детей с МВ на фоне таргетной терапии (см. таблицу) [43].

Заключение

Питание по-прежнему играет важнейшую роль в лечении пациентов с МВ. За последнее десятилетие на фоне активной нутритивной поддержки и патогенетической терапии наметилась тенденция к увеличению МТ и ИМТ у пациентов с МВ. По мере увеличения продолжительности жизни людей с МВ возрастут риски сопутствующих заболеваний, связанных с избыточной МТ и ожирением [23]. При этом у части пациентов сохраняется дефицит МТ, что оказывает негативное влияние на респираторную функцию.

Учитывая риски, связанные как с недостаточным, так и избыточным питанием, чрезвычайно важен индивидуальный подход, направленный на оптимизацию пищевого статуса пациента. Установлено, что оптимальным инструментом для оценки состава тела является биоимпедансометрия.

Оценка состава тела может стать важным инструментом мониторинга патогенетической терапии, а также руководством в коррекции диетотерапии и подбора препаратов лечебного питания для пациентов с МВ.

Литература

1. Caley L.R., Jarosz-Griffiths H.H., Smith L. et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with CF. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
2. Ooi C.Y., Durec P.R. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13 (3): 175–185. DOI: 10.1038/ngastro.2015.226.
3. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J. Am. Diet Assoc.* 2008; 108 (5): 832–839. DOI: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
4. Soltman S., Hicks R.A., Khan F.N. et al. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100272. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100272.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз).

2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Дата обращения: 25.03.25].
6. Соколов И. Оптимизация нутритивной поддержки у детей с муковисцидозом: Дисс. канд. мед. наук. М.; 2021. Доступно на: <https://nczd.ru/wp-content/uploads/2021/10/avto-sokolov.pdf>
 7. Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
 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.
 9. Caella P., Valerio G., Brodli M. et al. Tools and methods used for the assessment of body composition in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34 (5): 701–714. DOI: 10.1002/ncp.10247.
 10. Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Соколов И. и др. Критический анализ обновленных международных рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024; (8): 163–180. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180.
 11. Bredella M.A. Sex differences in body composition. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1043: 9–27. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_2.
 12. Fedewa M.V., Nickerson B.S., Tinsley G.M. et al. Examining race-related error in two-compartment models of body composition assessment: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Densit.* 2021; 24 (1): 156–168. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.10.002.
 13. Bolton C., Ionescu A., Evans W. et al. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2003; 58 (10): 885–889. DOI: 10.1136/thorax.58.10.885.
 14. Alvarez J.A., Ziegler T.R., Millson E.C., Stecenko A.A. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition*. 2016; 32 (4): 447–452. DOI: 10.1016/j.nut.2015.10.012.
 15. Enright S., Chatham K., Ionescu A.A. et al. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (6): 384–390. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.02.006.
 16. Alicandro G., Bisogno A., Battezzati A. et al. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (3): 328–334. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.11.001.
 17. Baker J.F., Putman M.S., Herlyn K. et al. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with CF. *Joint Bone Spine*. 2016; 83 (2): 1–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.04.021.
 18. Ionescu A.A., Nixon L.S., Evans W.D. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (3, Pt 1): 789–794. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9910118.
 19. King S.J., Nyulasi I.B., Bailey M. et al. Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor- α . *Clin. Nutr.* 2014; 33 (1): 150–155. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.012.
 20. Granados A., Beach E.A., Christiansen A.J. et al. The association between body composition, leptin levels and glucose dysregulation in youth with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (5): 796–802. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.06.004.
 21. Bellissimo M.P., Zhang I., Ivie E.A. et al. Visceral adipose tissue is associated with poor diet quality and higher fasting glucose in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (3): 430–435. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.002.
 22. Kutney K.A., Sandouk Z., Desimone M., Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100276. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100276.
 23. Khemka S., Hunter S., Jones J. et al. The state of weight in cystic fibrosis: understanding nutritional status and individualizing nutritional care in the modulator era. *Nutrients*. 2025; 17 (15): 2533. DOI: 10.3390/nu17152533.
 24. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2024 annual data report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2025. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
 25. Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. ECFSPR annual report 2023. 2025. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2023_vs1.2_ECFSPR_20250721.pdf
 26. Bass R., Brownell J.N., Stallings V.A. et al. The impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutritional status. *Nutrients*. 2021; 13 (9): 2907. DOI: 10.3390/nu13092907.
 27. Rosenfeld M., Wainwright C.E., Higgins M. et al. Ivacaftor treatment of CF in children aged 12 to 24 month and CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single arm study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 545–553. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30202-9.
 28. Stallings V.A., Sainath N., Oberle M. et al. Energy balance and mechanisms of weight gain with ivacaftor treatment of cystic fibrosis gating mutations. *J. Pediatr.* 2018; 201: 229–237.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.018.
 29. Hayes D. Jr, Warren P.S., McCoy K.S., Sheikh S.I. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (5): 578–579. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000765.
 30. Ooi C.Y., Syed S.A., Rossi L. et al. Impact of CFTR modulation with ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1–11. DOI: 10.1038/s41598-018-36364-6.
 31. Gelfond D., Heltshe S., Ma C. et al. Impact of CFTR modulation on intestinal pH motility and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2017; 8 (3): e81. DOI: 10.1038/ctg.2017.10.
 32. Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
 33. Knott-Torcal C., Sebastián-Valles F., Girón Moreno R.M. et al. A prospective study to assess the impact of a novel CFTR-therapy combination in patients with CF with F508del. *Clin. Nutr.* 2023; 42 (12): 2468–2474. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.10.015.
 34. King S.J., Tierney A.C., Edgeworth D. et al. Body composition and weight changes after ivacaftor treatment in adults with cystic fibrosis carrying the G551D CFTR mutation: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with open-label extension. *Nutrition*. 2021; 85: 111124. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111124.
 35. King S.J., Keating D., Williams E. et al. Lumacaftor/ivacaftor-associated health stabilisation in adults with severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00203–2020. DOI: 10.1183/23120541.00203-2020.
 36. Hevilla F., Porras N., Girón M.V. et al. Impact of elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor therapy on body composition, dietary intake, biomarkers, and quality of life in people with cystic fibrosis: a prospective observational study. *Nutrients*. 2024; 16 (19): 3293. DOI: 10.3390/nu16193293.
 37. Proud D., Duckers J. Weight a minute: exploring the effect on weight and body composition after the initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with CF. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (5): 847–850. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.002.
 38. Grancini V., Gramegna A., Zazzaron L. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on glycaemic control and body composition in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab.* 2023; 49 (5): 101466. DOI: 10.1016/j.diabet.2023.101466.
 39. Navas-Moreno V., Sebastian-Valles F., Rodríguez-Laval V. et al. Impact of CFTR modulator therapy on body composition as assessed by thoracic computed tomography: a follow-up study. *Nutrition*. 2024; 123: 112425. DOI: 10.1016/j.nut.2024.112425.
 40. Westhölter D., Haubold J., Welsner M. et al. Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor influences body composition in adults with cystic fibrosis: a fully automated CT-based analysis. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 9465. DOI: 10.1038/s41598-024-59622-2.
 41. Bailey J., Rozga M., McDonald C.M. et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021; 121 (7): 1364–1378.e2. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.014.
 42. Vavrina K., Griffin T.B., Jones A.M. et al. Evolving nutrition therapy in cystic fibrosis: Adapting to the CFTR modulator era. *Nutr. Clin. Pract.* 2025; 40 (4): 816–828. DOI: 10.1002/ncp.11332.
 43. Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Панкратова П.А. и др. Изменения в компонентном составе тела детей с муковисцидозом на фоне таргетной терапии: пилотное исследование. *Медицинский совет*. 2026; 20 (1): 217–224. DOI: 10.21518/ms2026-045.

Поступила: 12.03.26
Принята к печати: 26.03.26

References

- Caley L.R., Jarosz-Griffiths H.H., Smith L. et al. Body mass index and nutritional intake following elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor modulator therapy in adults with CF. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1002–1009. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.010.
- Ooi C.Y., Durec P.R. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13 (3): 175–185. DOI: 10.1038/ngastro.2015.226.
- Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J. Am. Diet Assoc.* 2008; 108 (5): 832–839. DOI: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
- Soltman S., Hicks R.A., Khan F.N. et al. Body composition in individuals with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100272. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100272.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Accessed: March 25, 2025] (in Russian).
- Sokolov I. [Optimization of nutritional support in children with cystic fibrosis]: Dis. Moscow; 2021. Available at: <https://nczd.ru/wp-content/uploads/2021/10/avto-sokolov.pdf> (in Russian).
- Wilschanski M., Munck A., Carrion E. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 413–445. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
- 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.
- Calella P., Valerio G., Brodrie M. et al. Tools and methods used for the assessment of body composition in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34 (5): 701–714. DOI: 10.1002/ncp.10247.
- Kashirskaya N.Yu., Simonova O.I., Sokolov I. et al. [Critical analysis of updated international recommendations on nutrition of patients with cystic fibrosis]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2024; (8): 163–180. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-163-180 (in Russian).
- Bredella M.A. Sex differences in body composition. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 1043: 9–27. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3_2.
- Fedewa M.V., Nickerson B.S., Tinsley G.M. et al. Examining race-related error in two-compartment models of body composition assessment: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Densit.* 2021; 24 (1): 156–168. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.10.002.
- Bolton C., Ionescu A., Evans W. et al. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2003; 58 (10): 885–889. DOI: 10.1136/thorax.58.10.885.
- Alvarez J.A., Ziegler T.R., Millson E.C., Stecenko A.A. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition.* 2016; 32 (4): 447–452. DOI: 10.1016/j.nut.2015.10.012.
- Enright S., Chatham K., Ionescu A.A. et al. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6 (6): 384–390. DOI: 10.1016/j.jcf.2007.02.006.
- Alicandro G., Bisogno A., Battezzati A. et al. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (3): 328–334. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.11.001.
- Baker J.F., Putman M.S., Herlyn K. et al. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with CF. *Joint Bone Spine.* 2016; 83 (2): 1–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.04.021.
- Ionescu A.A., Nixon L.S., Evans W.D. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (3, Pt 1): 789–794. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9910118.
- King S.J., Nyulasi I.B., Bailey M. et al. Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor- α . *Clin. Nutr.* 2014; 33 (1): 150–155. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.012.
- Granados A., Beach E.A., Christiansen A.J. et al. The association between body composition, leptin levels and glucose dysregulation in youth with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2021; 20 (5): 796–802. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.06.004.
- Bellisimo M.P., Zhang I., Ivie E.A. et al. Visceral adipose tissue is associated with poor diet quality and higher fasting glucose in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (3): 430–435. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.01.002.
- Kutney K.A., Sandouk Z., Desimone M., Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100276. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100276.
- Khemka S., Hunter S., Jones J. et al. The state of weight in cystic fibrosis: understanding nutritional status and individualizing nutritional care in the modulator era. *Nutrients.* 2025; 17 (15): 2533. DOI: 10.3390/nu17152533.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2024 annual data report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2025. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>
- Zolin A., Adamoli A., Bakkeheim E. ECFSPR annual report 2023. 2025. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2023_vs1.2_ECFSPR_20250721.pdf
- Bass R., Brownell J.N., Stallings V.A. et al. The impact of highly effective CFTR modulators on growth and nutritional status. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 2907. DOI: 10.3390/nu13092907.
- Rosenfeld M., Wainwright C.E., Higgins M. et al. Ivacaftor treatment of CF in children aged 12 to 24 month and CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single arm study. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (7): 545–553. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30202-9.
- Stallings V.A., Sainath N., Oberle M. et al. Energy balance and mechanisms of weight gain with ivacaftor treatment of cystic fibrosis gating mutations. *J. Pediatr.* 2018; 201: 229–237.e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.018.
- Hayes D. Jr, Warren P.S., McCoy K.S., Sheikh S.I. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (5): 578–579. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000765.
- Ooi C.Y., Syed S.A., Rossi L. et al. Impact of CFTR modulation with ivacaftor on gut microbiota and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1–11. DOI: 10.1038/s41598-018-36364-6.
- Gelfond D., Heltshe S., Ma C. et al. Impact of CFTR modulation on intestinal pH motility and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2017; 8 (3): e81. DOI: 10.1038/ctg.2017.10.
- Petersen M.C., Begnel L., Wallendorf M., Litvin M. Effect of elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (2): 265–271. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.11.012.
- Knott-Torcal C., Sebastián-Valles F., Girón Moreno R.M. et al. A prospective study to assess the impact of a novel CFTR-therapy combination in patients with CF with F508del. *Clin. Nutr.* 2023; 42 (12): 2468–2474. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.10.015.
- King S.J., Tierney A.C., Edgeworth D. et al. Body composition and weight changes after ivacaftor treatment in adults with cystic fibrosis carrying the G551D CFTR mutation: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover study with open-label extension. *Nutrition.* 2021; 85: 111124. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111124.
- King S.J., Keating D., Williams E. et al. Lumacaftor/ivacaftor-associated health stabilisation in adults with severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (1): 00203–2020. DOI: 10.1183/23120541.00203-2020.
- Hevilla F., Porras N., Girón M.V. et al. Impact of elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor therapy on body composition, dietary intake, biomarkers, and quality of life in people with cystic fibrosis: a prospective observational study. *Nutrients.* 2024; 16 (19): 3293. DOI: 10.3390/nu16193293.
- Proud D., Duckers J. Weight a minute: exploring the effect on weight and body composition after the initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with CF. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (5): 847–850. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.002.
- Grancini V., Gramegna A., Zazzaron L. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on glycaemic control and body composition in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab.* 2023; 49 (5): 101466. DOI: 10.1016/j.diabet.2023.101466.
- Navas-Moreno V., Sebastian-Valles F., Rodríguez-Laval V. et al. Impact of CFTR modulator therapy on body composition as assessed

- by thoracic computed tomography: a follow-up study. *Nutrition*. 2024; 123: 112425. DOI: 10.1016/j.nut.2024.112425.
40. Westhölter D., Haubold J., Welsner M. et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor influences body composition in adults with cystic fibrosis: a fully automated CT-based analysis. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 9465. DOI: 10.1038/s41598-024-59622-2.
 41. Bailey J., Rozga M., McDonald C.M. et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021; 121 (7): 1364–1378.e2. DOI: 10.1016/j.jand.2020.03.014.
 42. Vavrina K., Griffin T.B., Jones A.M. et al. Evolving nutrition therapy in cystic fibrosis: Adapting to the CFTR modulator era. *Nutr. Clin. Pract.* 2025; 40 (4): 816–828. DOI: 10.1002/ncp.11332.
 43. Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Pankratova P.A. et al. [Body composition changes in children with cystic fibrosis while receiving targeted therapy: a pilot study]. *Meditsinskiy sovet.* 2026; 20 (1): 217–224. DOI: 10.21518/ms2026-045 (in Russian).

Received: March 12, 2026

Accepted for publication: March 26, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Крылова Наталья Анатольевна — врач-диетолог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

Natalia A. Krylova, Nutritionist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru (SPIN-code: 6289-2376; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamalina@mail.ru (SPIN-код: 6341-4662; Scopus Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamalina@mail.ru (SPIN-code: 6341-4662; Scopus Author ID: 7003985681; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Scopus Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Scopus Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Кагазезев Резуан Уматиевич — аспирант лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (SPIN-код: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Rezuan U. Kagazezhev, Postgraduate Student, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (965) 496-28-82; e-mail: kagazezhevru.64@gmail.com (SPIN-code: 1438-9376; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2500-663X>)

Афанасьева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; врач-пульмонолог центра диагностики и лечения муковисцидоза у взрослого населения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-код: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

Maria V. Afanaseva, Researcher, Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Pulmonologist, Center for Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis in Adults, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); tel.: (926) 139-54-66; e-mail: usa-mariya@yandex.ru (SPIN-code: 7271-7408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-7126>)

Участие авторов

Крылова Н.А. — идея статьи, существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, формализация задачи, существенный вклад в написание статьи, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Амелина Е.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в написание статьи, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи

Красовский С.А. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи

Кагазезев Р.У. — существенный вклад в получение, анализ данных материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Афанасьева М.В. — существенный вклад в получение, анализ данных материала, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Krylova N.A. — idea of the article, significant contribution to the concept and design of the study, formalization of the task, substantial contribution to writing the article, data analysis and interpretation of the results, revision, approval of the final version of the manuscript

Amelina E.L. — significant contribution to the concept and design of the study, writing the article, data analysis and interpretation of the results, revision, approval of the final version of the manuscript

Krasovskiy S.A. — significant contribution to obtaining, analyzing data, or interpreting the results, substantial revisions, approval of the final version of the manuscript

Kagazezhev R.U. — significant contribution to obtaining and analyzing data, essential revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Afanaseva M.V. — significant contribution to obtaining and analyzing data, essential revisions to the manuscript to enhance the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

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

ВЗЯТЬ

курс

на рост



Инфатрини

Единственный¹ готовый к употреблению специализированный продукт для детей с рождения

3,3 г белка **126** ккал

29 витаминов и минералов

0-18 месяцев



УЗНАТЬ БОЛЬШЕ

Повышенное² содержание белка и энергии в небольшом объеме

Полноценный комплекс витаминов и минералов для развития костной ткани и поддержки нормального роста

Пребиотики GOS/FOS для поддержки иммунитета и снижения риска инфекций

Высокое содержание ДЦПНЖК (DHA/AA)³ для правильного развития мозга и зрения

1. По соотношению белков на 100 мл продукта среди продуктов компании «Нутриция» по состоянию на февраль 2025. 2. По сравнению с Nutrilon Premium 1. 3. по сравнению с Nutrilon Profutura Duobiotik 1. 4. DEVAERA Y. ET AL. PEDIATR GASTROENTROL HEPATOL NUTR 2018;21(4):315-320.



Нутринидринк

Готовый к употреблению специализированный продукт для детей с 1 года

6,8 г белка **306** ккал

29 витаминов и минералов

12+ месяцев



УЗНАТЬ БОЛЬШЕ

Повышенное² содержание белка и энергии в небольшом объеме

Комплекс витаминов и минералов для компенсации дефицитных состояний по микронутриентам

Пищевые волокна для нормализации пищеварения и поддержки иммунитета

Прибавка в росте и весе через 14 дней использования⁴

Специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания, не является БАД и лекарственным средством. Имеются противопоказания. Проконсультируйтесь со специалистом. RU.77.99.32.004.R.001606.06.23 от 21.06.2023, RU.77.99.32.004.R.002471.07.22 от 28.07.2022.

Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор *off-label* у ребенка с муковисцидозом в возрасте 2 месяцев

С.Ю.Семыкин¹, О.Г.Косицкая² ✉, Е.Е.Петрайкина¹, А.В.Пыталь¹, Д.В.Прометной¹, Е.А.Путилина¹

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание, вызванное мутациями в гене *CFTR*, приводящими к нарушению функции белка хлорного канала. Прорывом в лечении стали *CFTR*-модуляторы — препараты, при воздействии которых корректируется функция дефектного белка. В России зарегистрированы комбинации ивакафтор / лумакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, но их применение официально разрешено только с 2 лет. **Целью** работы явилась демонстрация первого в мире клинического наблюдения, в котором описывается успешное применение терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор у 2-месячной пациентки в критическом состоянии с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Препарат был назначен *off-label* по решению врачебной комиссии. На фоне лечения достигнут быстрый выраженный положительный эффект без серьезных побочных реакций, что позволило вывести ребенка из терминального состояния. **Заключение.** Продemonстрирована возможность и эффективность экстренного применения современных *CFTR*-модуляторов у младенцев с жизнеугрожающим течением МВ. Успешный опыт обосновывает необходимость пересмотра и возможного расширения возрастных показаний для таргетной терапии МВ в рамках клинических рекомендаций.

Ключевые слова: муковисцидоз, *CFTR*-модуляторы, элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Решение о возможности назначения препарата Трикафта *off-label* принято Локальным этическим комитетом Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 29 от 15.04.25). В клиническом наблюдении использованы данные в соответствии с подписанным информированным добровольным согласием законных представителей пациентки на молекулярно-генетические исследования и другие диагностические процедуры.

© Семыкин С.Ю. и соавт., 2026

Для цитирования: Семыкин С.Ю., Косицкая О.Г., Петрайкина Е.Е., Пыталь А.В., Прометной Д.В., Путилина Е.А. Опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор *off-label* у ребенка с муковисцидозом в возрасте 2 месяцев. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 273–280. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-273-280

Experience with off-label elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor therapy in a 2-month-old child with cystic fibrosis

Sergey Yu. Semykin¹, Oksana G. Kositskaia² ✉, Elena E. Petraykina¹, Anna V. Pytal¹, Dmitry V. Prometneu¹, Ekaterina A. Putilina¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov: Leninskiy prospect 117, build. 1, Moscow, 119571, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a hereditary disease caused by mutations in the *CFTR* gene, which lead to dysfunction of the chloride channel protein. *CFTR* modulators correct the function of the defective protein and were a breakthrough. Ivacaftor/lumacaftor and elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combinations are registered in Russia, but their use is officially approved only for children aged 2 years and older. **The aim** of the study was to present the first clinical case report describing the successful use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in a 2-month-old critically ill patient with progressive respiratory failure. The drug was prescribed off-label by a committee decision. The treatment achieved a rapid, significant positive effect without serious adverse reactions, allowing the child to recover from a terminal condition. **Conclusion.** This case demonstrates the feasibility and effectiveness of emergency use of modern *CFTR* modulators in infants with life-threatening CF. This successful experience justifies the need to revise and possibly expand the age-specific indications for targeted CF therapy in the clinical guidelines.

Key words: cystic fibrosis, *CFTR* modulators, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

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

Funding. There was no financial support for this work.

Ethical review. The decision on the possibility of prescribing Trikafta off-label was made by the Local Ethics Committee of the Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (protocol No.29 dated 15.04.25). The patient data were used in accordance with the signed informed voluntary consent for molecular genetic tests and other diagnostic procedures.

© Semykin S.Yu. et al., 2026

For citation: Semykin S.Yu., Kositskaia O.G., Petryaykina E.E., Pytal A.V., Prometnoy D.V., Putilina E.A. Experience with off-label elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor therapy in a 2-month-old child with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 273–280 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-273-280

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенная наследственная патология респираторного тракта, усугубляющаяся с течением жизни пациентов. По данным национальных регистров, а также международного опроса экспертов в области МВ, в мире насчитывается около 150 000 пациентов с МВ [1]. Основу заболевания составляют различные поломки в гене *CFTR*, кодирующем белок трансмембранного регулятора проводимости [2]. Белок CFTR функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал в эпителиальных клетках экзокринных желез дыхательных путей (ДП), пищеварительной системы, потовых желез и репродуктивной системы. Дисфункция белка приводит к аномалии транспорта жидкости и электролитов, а впоследствии — к обезвоживанию эпителиальной поверхности и гиперконцентрации слизи [3]. Клиническим результатом является повышение концентрации хлоридов пота, прогрессирующая обструкция ДП, хроническая инфекция нижних ДП и носовых пазух, экзокринная недостаточность, приводящая к синдрому мальабсорбции, билиарный цирроз, бесплодие [2].

На сегодняшний день выявлено около 2 100 вариантов мутаций в гене *CFTR*, из них клинически значимых описано 1 167*. В зависимости от их влияния на белок CFTR, мутации подразделяются на 6 классов:

- дефектный синтез белка (I класс);
- абберрантное сворачивание белка и преждевременная деградация (II класс);
- дефектная работа канала (III класс);
- нарушение проводимости канала (IV класс);
- снижение синтеза белка (V класс);
- снижение стабильности белка на плазматической мембране (VI класс) [4].

Понимание патогенетических механизмов МВ позволило сделать революционный прорыв в терапии заболевания — создать и внедрить CFTR-модуляторы, что оказало существенное влияние на здоровье и качество жизни пациентов с МВ [5]. Первым таким препаратом, одобренным к применению в 2012 г., являлся потенциатор белка CFTR препарат ивакафтор (назначается с 1-го месяца жизни) [6]. Сегодня применяются CFTR-модуляторы 2 групп:

- потенциаторы — оказывают влияние на белок, находящийся на поверхности клетки, повышая его функциональную активность и вероятность открытия канала;

- корректоры — улучшают сворачивание белка и обеспечивают его транспорт из места синтеза к плазматической мембране [7].

Из 5 CFTR-модуляторов, одобренных для клинического применения в мировой практике, на территории Российской Федерации зарегистрированы 2 препарата — ивакафтор / лумакафтор и элексакафтор / тезакафтор + ивакафтор, используемые в клинической практике с 2-летнего возраста [7]. По данным последней редакции национального регистра больных МВ в Российской Федерации (данные за 2023 г.), терапия CFTR-модуляторами применялась у 1 582 (51,9 %) пациентов, из них 1 163 (57,1 %) детей и 419 (41,5 %) взрослых [8]. При данной терапии, в первую очередь, значительно увеличиваются параметры функции внешнего дыхания пациентов, улучшается нутритивный статус, нормализуются показатели потового теста, снижается частота обострений [9].

Хотя врачам еще предстоит оценить окончательный результат влияния CFTR-модуляторов на общую продолжительность жизни пациентов с МВ, имеющиеся данные о кардинальном улучшении функции легких и снижении частоты обострений позволяют с высокой долей уверенности прогнозировать ее существенное увеличение [10]. Применение CFTR-модуляторов стало прорывом, который за десятилетие изменил реальность для пациентов с МВ. Сегодня с расширением критериев назначения препаратов терапией охвачено большее число пациентов. Обнадеживающие данные, регистрируемые у пациентов на фоне применения CFTR-модуляторов, позволяют думать о том, что в ближайшее время подход к заболеванию изменится [7]. Главной надеждой является дальнейшее расширение показаний, в т. ч. возрастных, к назначению таргетной терапии пациентам с МВ.

Целью данной работы явилась демонстрация первого в мире клинического наблюдения, в котором описывается успешное инициирование терапии CFTR-модуляторами у 2-месячной пациентки в критическом состоянии с прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН).

Клиническое наблюдение

Девочка, рожденная 02.02.25, находилась на лечении в Российской детской клинической больнице — филиале Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский националь-

* <https://cfr2.org/> [Дата обращения: 28.12.25]

ный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РДКБ) с 13.04.25 по 17.05.25.

Анамнез заболевания: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов, от другого брака — первый ребенок здоров. Роды на 32-й неделе, экстренные. Масса тела при рождении — 1 650 г, длина тела — 39 см. Родилась в асфиксии. Оценка по шкале Апгар — 5 / 6 баллов. При рождении состояние тяжелое за счет незрелости, ДН 3-й степени. На 4-е сутки в связи с отсутствием стула в стационаре по месту жительства проведена диагностическая лапароскопия, по результатам которой в 15 см от илеоцекального угла обнаружен изолированный заворот подвздошной кишки, на 3 полных оборота вокруг своей оси. Приводящий отдел на протяжении 40 см — темно-вишневого цвета, дилатирован до 3 см в диаметре, с признаками некроза. Брыжейка перфорирована, отмечается лимфостаз, полнокровные сосуды брыжейки, четко визуализируется демаркационная линия, по границе некроза кишка оттянута и резецирована, наложена энтеростома.

В раннем послеоперационном периоде отмечена нестабильность гемодинамики, метаболические нарушения (гипергликемия), наличие желтушного синдрома. С 14-х суток жизни у ребенка преобладала клиническая картина мальабсорбции, холестаза: стул светло-желтый, плохо переваренный, с кислым запахом и примесью слизи. При обследовании выявлена лактазная недостаточность (углеводы в кале положительные), скорректировано питание, назначен Нутрилон безлактозный с некоторым положительным эффектом в виде улучшения консистенции стула, снижения потерь по стоме, однако указанный эффект был незначительным и непродолжительным.

На 45-й день жизни в связи с плоской весовой кривой (прибавка массы тела от рождения + 295 г, от поступления в стационар + 200 г; дефицит массы тела — 21,3 %) проведено исследование кала на панкреатическую эластазу; результат — < 15 мкг / г кала, что соответствует выраженной панкреатической недостаточности.

Тогда же получены результаты неонатального скрининга на МВ: уровень иммунореактивного трипсиногена-1 составил 79,09 нг / мл (до 20-го дня жизни — ≤ 70, с 21-го дня жизни — ≤ 40), ретест — 163,3 нг / мл. По результатам генетического обследования у ребенка обнаружен патогенный генетический вариант F508del в гене *CFTR* в гомозиготном состоянии без комплексного аллеля L467F.

Таким образом, у ребенка с отягощенным перинатальным анамнезом был диагностирован муковисцидоз (E84.8), смешанная форма. Назначены частичное парентеральное питание с энтеральной нагрузкой Нутрилон Пепти СЦТ 5–15 мл и базисная терапия микросферическими панкреатическими ферментами, урсодезоксихолевой кислотой, витаминотерапия, антимикробная терапия (цефоперазон / сульбактам, ванкомицин, амикацин) в связи с высеvom из кала *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus complex*. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым за счет прогрессирующей белково-энергетической недостаточности.

После проведения телемедицинской консультации 13.04.25 (в возрасте 2 мес. 11 дней) ребенок был переведен из стационара по месту жительства в отделение реконструктивной хирургии органов брюшной полости РДКБ для проведения оперативного лечения (закрытие энтеростомы).

При поступлении состояние тяжелое, стабильное.

Масса тела — 2,5 кг (перцентиль < 3 %). Индекс массы тела — 13,52. Длина тела — 43 см (перцентиль < 3 %). Физическое развитие низкое, состояние питания резко пониженное.

Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Дыхание носом свободное. Кашля, одышки нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания — 40 в минуту, частота сердечных сокращений — 145 в минуту. Тоны сердца громкие.

Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный. Тонкокишечная стома функционирует, в калоприемнике — жидкое кишечное содержимое.

В отделении была продолжена базисная терапия МВ, энтеральное питание по 20 мл каждые 3 ч, частичное парентеральное питание. При увеличении энтеральной нагрузки безлактозной смесью до 30 мл на 1 прием у ребенка появились срыгивания с тенденцией к усилению, при этом электролитных расстройств по типу синдрома псевдо-Барттера не наблюдалось. По данным исследования кислотно-щелочного состояния от 21.04.25 — метаболический ацидоз; pH — 7,27, BE — 7,9, электролитных нарушений нет, лактат — 3,7.

20.04.25 (возраст — 2 мес. 18 дней) после очередного эпизода обильного срыгивания у девочки произошла массивная аспирация желудочным содержимым, что привело к быстрому развитию аспирационной правосторонней верхнедолевой пневмонии с нарастанием ДН, десатурации (содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом (SpO₂), — 90 %) и синдрома системного воспалительного ответа.

22.04.25 в связи с отрицательной динамикой на фоне проводимой терапии и клинической картины сепсиса, ДН III степени ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии РДКБ. В связи с выраженной ДН девочка переведена на аппаратную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), назначена ингаляционная муколитическая и бронхолитическая терапия (дорназа-альфа, ипротропия бромид), массивная внутривенная антимикробная терапия: меропенем 120 мг / кг в сутки + амикацин 30 мг / кг в сутки + колистин 12 мг / кг в сутки с последующей заменой меропенема на биापнем 30 мг / кг в сутки.

21.04.25 в бронхиальном секрете получен рост единичных колоний *Acinetobacter baumannii*, чувствительных к триметоприму, сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину; *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная к амикацину, гентамицину, имипенему, левофлоксацину, меропенему, тобрамицину, эртапенему; *Escherichia coli* (гемолитическая), чувствительная к амикацину, гентамицину, имипенему, колистину, меропенему, тобрамицину, цефтолатану / авибактаму, цефтазидиму / авибактаму.

21.04.25 в посеве крови получен рост *Klebsiella pneumoniae* с чувствительностью, аналогичной патогену из ДП и *Candida parapsilosis*, чувствительная к анидулафунгину, микафунгину, каспофунгину, флуцитозину, позаконазолу, вориконазолу, итраконазолу, флуконазолу, амфотерицину В. В терапию был добавлен микафунгин из расчета 4 мг / кг 1 раз в сутки, внутривенно капельно.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 22.04.25 (рис. 1): легкие значительно неравномерно вздуты, отмечаются участки гиповентиляции и инфильтрации вдоль бронхов в нижней и верхней долях, больше правого легкого.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, отмечалось нарастание маркеров воспаления, воспалительных изменений в анализах крови, биохимические изменения крови (табл. 1, 2); требовались все более жесткие режимы ИВЛ. Санация трахеобронхального дерева ребенка с МВ на аппаратной ИВЛ была неэффективной, 28.04.25 отмечено развитие двухсторонней ателектатической пневмонии (рис. 2).

Детям грудного возраста с МВ, получающим аппаратную ИВЛ, технически невозможно проводить кинезиотерапию и санацию средних и нижних ДП, в которых в условиях

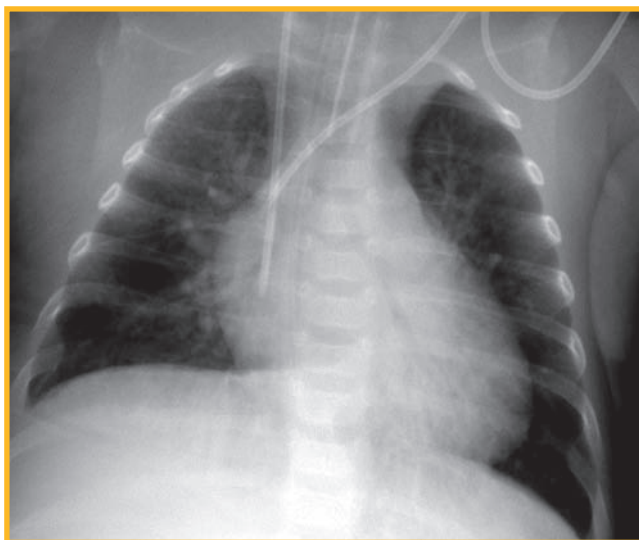


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении в стационар

Figure 1. Chest X-ray upon admission to hospital

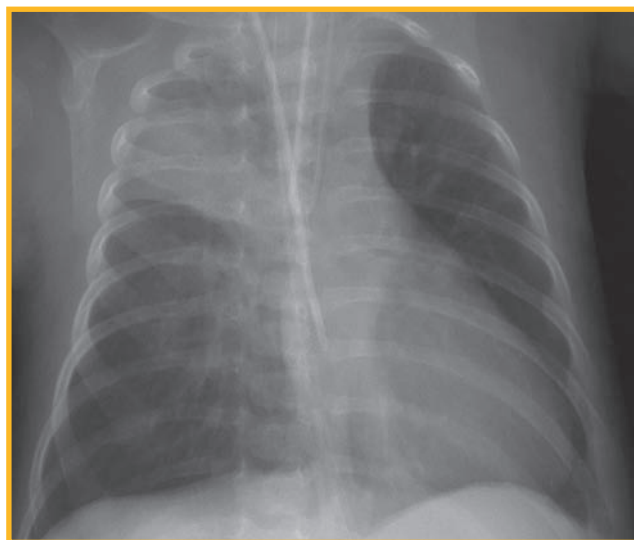


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 28.04.25: пневмония с ателектазом верхней доли правого легкого

Figure 2. Chest X-ray (April 28, 2025): pneumonia with atelectasis of the upper lobe of the right lung

воспаления скапливается вязкая гнойная мокрота. Использование муколитических препаратов (дорназа-альфа, ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, 7%-ный раствор хлорида натрия с гиалуроновой кислотой) в данной ситуации малоэффективно в связи с угрозой неминуемой обструкции ДП у вынужденно неподвижного пациента раннего возраста.

В связи с жизнеугрожающим течением заболевания, критическим состоянием и неблагоприятным прогнозом в качестве единственно возможного варианта эффективной терапии было принято решение о назначении *off-label* (протокол Локального этического комитета РДКБ – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Таблица 1

Уровень прокальцитонина, С-реактивного белка и количество лейкоцитов в клиническом анализе крови в динамике

Table 1

The level of procalcitonin, C-reactive protein and the leukocyte blood counts over time

Показатель	Дата проведения исследования						
	13.04.25	20.04.25	21.04.25	26.04.25	04.05.25	19.05.25	24.05.25
Прокальцитонин, нг / мл (норма – 0,05 нг / мл)	0,26	0,99	6,28	1,3	0,91	0,38	0,31
С-реактивный белок, мг / л (норма – 0–5 мг / л)	1,3	16,2	186,6	20,3	6,1	1,2	2,3
Лейкоциты, 10^9 / л	12,2	6,7	5,56	22,15	22,24	22,6	8,58

Таблица 2

Биохимические показатели крови и уровень трансаминаз в динамике

Table 2

Biochemical blood parameters and transaminase levels over time

Показатель	Референсные значения	Дата проведения исследования						
		13.04.25	20.04.25	22.04.25	26.04.25	04.05.25	19.05.25	24.05.25
Общий белок, г / л	51–73	44	44	32	53	50	48	48
Альбумин, г / л	28–48	33	33,1	22	40,3	37,6	34,6	34,6
Билирубин, мкмоль / л:								
• общий	2–14	102	101	125	155	145	83	41
• прямой	0–3,4	61	51,5	85,9	105,3	84	42	19
Трансаминазы, ед. / л:								
• АЛТ	10–45	53	39	68	40	128	260	305
• АСТ	10–42	119	96	159	98	207	195	250
• γ-ГТП	3–30	292	398	61,5	81,7	438	1164	

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; γ-ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза.

(Пироговский Университет) № 29 от 15.04.25 «О наличии показаний к назначению пациенту к индивидуальному применению лекарственного препарата по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (*off-label-use*), для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям») препарата Трикафта (элексакафтор 80 мг, тезакафтор 40 мг, ивакафтор 60 мг + ивакафтор 59,5 мг), в форме гранул для приема внутрь. С 01.01.25 препарат разрешен к применению на территории Российской Федерации у детей, больных МВ, с возраста 2 лет. Данная терапия приводит к «созреванию» белка-переносчика, улучшению проведения его через структуры клеток и раскрытию хлорного канала, что обеспечивает нормализацию функции хлорного канала во всех железах внешней секреции, в т. ч. бронхиальных. Расчет препарата проводился по ивакафтору (10 мг / кг в сутки) и составил 15 мг 2 раза в день с интервалом 12 ч. Препарат вводился через назогастральный зонд с небольшим количеством смеси, содержащей жир для улучшения всасывания согласно инструкции. Решение о назначении *off-label* препарата Трикафта было основано на том, что один из его компонентов, в частности ивакафтор (Калидеко), разрешен к применению в детской практике с возраста 1 мес. жизни. Однако препарат не зарегистрирован в Российской Федерации; по данным литературы эффективность его при МВ значительно меньше, чем у трехкомпонентного препарата.

С 25.04.25 начата таргетная терапия. На фоне приема препарата состояние ребенка постепенно стабилизировалось, на 18-й день лечения ребенок был экстубирован и переведен на неинвазивную вентиляцию легких через носовые канюли, возобновлены ингаляции дорназы-альфа по 2,5 мг 1 раз в день.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 14.05.25 отмечена значительная положительная динамика в виде разрешения ателектаза верхней доли правого легкого (рис. 3).

С 25-го дня от начала приема комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор ребенок не нуждался в кислородной поддержке; SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом – 98 %, были купированы респираторные проявления МВ (кашель, одышка).

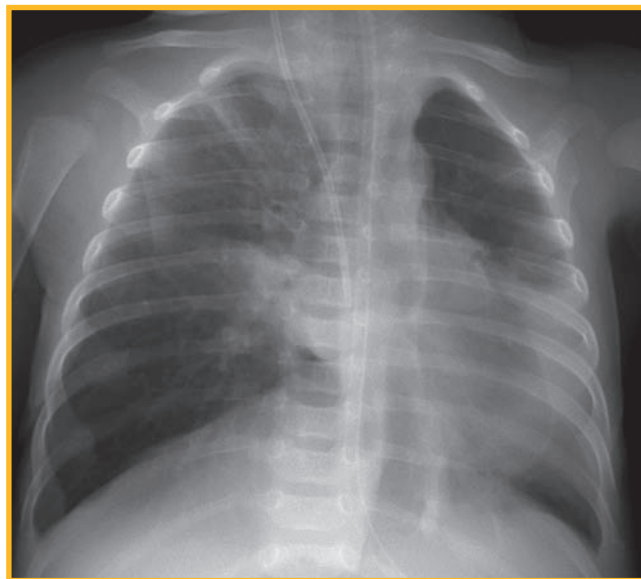


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки на 20-е сутки приема CFTR-модуляторов: разрешение пневмонии и ателектаза
Figure 3. Chest X-ray on day 20 of CFTR-modulation therapy: resolution of pneumonia and atelectasis

27.05.25 (1 мес. 3 дня от начала таргетной терапии) ребенок был успешно прооперирован – закрытие энтеростомы; экстубирован в операционной, в кислородной поддержке не нуждался (рис. 4).

Из побочных эффектов таргетной терапии у девочки отмечено временное повышение уровня трансаминаз и билирубина (см. табл. 2), при котором не требовалось коррекции дозы или отмены препарата. По данным контрольного обследования при следующей госпитализации (29.11.25–09.12.25) в педиатрическое отделение РДКБ биохимические показатели, оцениваемые ранее, были в норме:

- общий белок – 61 г / л;
- альбумин – 41 г / л;
- билирубин общий – 4 мкмоль / л;
- аланинаминотрансфераза – 22 ед. / л;
- аспартатаминотрансфераза – 31 ед. / л;
- γ-глутамилтранспептидаза – 19 ед. / л.

17.06.25, на 54-й день приема препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, девочка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Основной целью работы являлась демонстрация принципиальной возможности и безопасности инициирования терапии CFTR-модуляторами у ребенка моложе утвержденного инструкцией возраста (2 года) [7]. Эта гипотеза полностью подтвердилась благодаря полученным результатам и получила прочное патогенетическое обоснование.

Пациентка является гомозиготной носительницей патогенного генетического варианта F508del в гене *CFTR*, относящегося ко II классу (нарушение процессинга белка) [4]. Именно для таких пациентов тройная комбинация, включающая корректоры (тезакафтор, элексакафтор) и потенциатор (ивакафтор), является наиболее эффективной, поскольку воздействует одновременно на созревание, транспорт и функцию

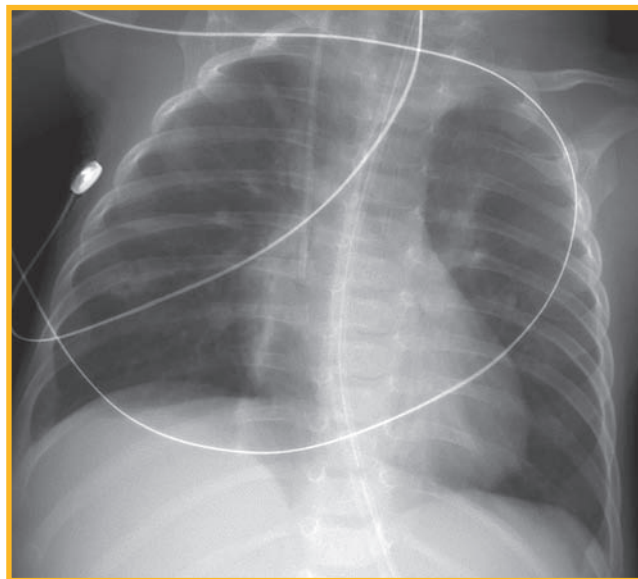


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки на 33-и сутки приема CFTR-модуляторов

Figure 4. Chest X-ray on day 33 of CFTR-modulator therapy

белка CFTR [7]. Известно, что своевременное начало терапии CFTR-модуляторами способно предотвратить необратимые изменения в легких и поджелудочной железе [5, 9]. В представленном случае, несмотря на крайне тяжелое состояние, обусловленное сочетанием клинических проявлений МВ, именно добавление CFTR-модулятора позволило прервать порочный круг «обструкция — ателектазирование — воспаление». Это согласуется с данными более ранних исследований о влиянии модуляторов на мукоцилиарный клиренс и снижение вязкости слизи [3, 9], однако эффект продемонстрирован в беспрецедентно раннем возрасте.

Особого внимания заслуживает скорость ответа на терапию, а именно — проведение экстубации на 18-е сутки, улучшение рентгенологической картины, отмеченное к 20-м суткам терапии. Очевидно, что восстановление функции хлорного канала в эпителии ДП привело к гидратации слизи и восстановлению проходимости бронхов, что создало условия для разрешения ателектазов [3].

Выбор препарата был обоснован тем, что его компонент ивакафтор одобрен за рубежом для применения с 1 мес. жизни [6], однако использование трехкомпонентной комбинации в данном возрасте не изучалось. Наблюдавшееся транзитное повышение уровня трансаминаз и билирубина (см. табл. 2) укладывается в известный профиль безопасности препарата [7] и может быть связано как с самим лекарством, так и с основным заболеванием. Полная нормализация печеночных показателей к 9-месячному возрасту свидетельствует об обратимости этих изменений. Отсутствие электролитных нарушений и признаков синдрома псевдо-Барттера также указывает на адекватную переносимость.

Данный случай перекликается с общемировым трендом на расширение возрастных критериев для CFTR-модуляторов. Если в 2012 г. ивакафтор был одобрен только для взрослых [6], то сегодня терапия доступна для детей с 2 лет [7], а в ряде стран — с возраста 12 мес. Представленное наблюдение дает дополнительный аргумент в пользу того, что в исключительных, жизнеугрожающих ситуациях возраст не должен являться абсолютным препятствием для назначения патогенетической терапии, особенно с учетом механизма ее действия и тяжести состояния пациента.

При интерпретации результата необходимо учитывать ряд существенных ограничений:

- во-первых, единичный характер наблюдения. Представленные данные основаны на опыте лечения 1 пациента, что не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию младенцев с МВ. Необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа детей данной возрастной группы;
- во-вторых, отсутствие контрольной группы. В силу критического состояния пациентки и этических соображений (невозможно отказать в потенциально эффективной терапии) сравнение с группой плацебо или стандартной терапии не проводилось;

- в-третьих, отсутствие фармакокинетических данных. В рамках рутинной клинической практики не проводилось определение концентрации препарата в крови, что не позволяет подтвердить достижение терапевтического уровня у столь маленького ребенка с нарушенным всасыванием (синдром мальабсорбции, энтеростома), хотя клинический ответ косвенно свидетельствует об адекватной абсорбции.

Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрирован первый в мировой практике опыт применения терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки с МВ в возрасте 2 мес., находившейся в критическом состоянии с признаками прогрессирующей ДН, резистентной к стандартной терапии. Был применен препарат элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор, применяемый по инструкции у пациентов с МВ с 2-летнего возраста.

В связи с неблагоприятным прогнозом заболевания терапия была инициирована после обсуждения на экспертном совете Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». На фоне терапии CFTR-модулятором был достигнут быстрый и выраженный клинический ответ, позволивший вывести пациентку из терминального состояния. Серьезных нежелательных явлений или токсических реакций, при которых потребовалась бы отмена препарата, не зарегистрировано.

Данное клиническое наблюдение успешного лечения не только дает возможность использовать вариант экстренного назначения современных CFTR-модуляторов *off-label* согласно Федеральному закону № 482-ФЗ от 30.12.21 в качестве компонента интенсивной терапии для младенцев с жизнеугрожающими проявлениями МВ, но и в будущем расширить показания для применения современных CFTR-модуляторов у детей младше 2 лет в рамках действующих клинических рекомендаций.

Литература

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. Grasemann H., Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (18): 1693–1707. DOI: 10.1056/NEJMra2216474.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.
4. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–e38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
5. Oliver K.E., Carlon M.S., Pedemonte N., Lopes-Pacheco M. The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: what does the future hold? *Expert Opin. Pharmacother.* 2023; 24 (14): 1545–1565. DOI: 10.1080/14656566.2023.2230129.
6. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия муковисцидоза. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.

7. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. История использования CFTR-модуляторов при терапии муковисцидоза. *Респираторная медицина*. 2025; 1 (3): 40–50. DOI: 10.17116/respm2025103140.
8. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. М.: Медпрактика-М; 2025. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/391523469_Registry_of_Patients_with_Cystic_Fibrosis_in_the_Russian_Federation_2023
9. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
10. Keogh R.H., Tanner K., Simmonds N.J., Bilton D. The changing demography of the cystic fibrosis population: forecasting future numbers of adults in the UK. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 10660. DOI: 10.1038/s41598-020-67353-3.
4. Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–e38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
5. Oliver K.E., Carlon M.S., Pedemonte N., Lopes-Pacheco M. The revolution of personalized pharmacotherapies for cystic fibrosis: what does the future hold? *Expert Opin. Pharmacother.* 2023; 24 (14): 1545–1565. DOI: 10.1080/14656566.2023.2230129.
6. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
7. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kutsev S.I. [History of the use of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis]. *Respiratornaya meditsina*. 2025; 1 (3): 40–50. DOI: 10.17116/respm2025103140 (in Russian).
8. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., 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).
9. 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).
10. Keogh R.H., Tanner K., Simmonds N.J., Bilton D. The changing demography of the cystic fibrosis population: forecasting future numbers of adults in the UK. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 10660. DOI: 10.1038/s41598-020-67353-3.

Поступила: 16.01.26
Принята к печати: 02.03.26

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. Grasemann H., Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389 (18): 1693–1707. DOI: 10.1056/NEJMra2216474.
3. Saint-Criq V., Gray M.A. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 93–115. DOI: 10.1007/s00018-016-2391-y.

Received: January 16, 2026
Accepted for publication: March 02, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Семькин Сергей Юрьевич — к. м. н., заведующий педиатрическим отделением Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: dr.semykin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>)

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

Косицкая Оксана Григорьевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А.Таболкина 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 общества респираторных заболеваний; тел.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru (SPIN-code: 7726-6224; Author ID: 881007; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>)

Oksana G. Kositskaia, Assistant Professor, Academician V.A.Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Institute of Motherhood and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (495) 936-93-74; e-mail: o.zonenko@mail.ru (SPIN-code: 7726-6224; Author ID: 881007; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9142-2318>)

Петрайкина Елена Ефимовна — д. м. н., профессор, директор Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-91-30; e-mail: director@rdkb.ru (SPIN-код: 5997-7464; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>)

Elena E. Petraykina, Doctor of Medicine, Professor, Chief of Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research

Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 936-91-30; e-mail: director@rdkb.ru (SPIN-code: 5997-7464; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>)

Пыталь Анна Владимировна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-91-30; e-mail: pytal_a_v@rdkb.ru

Anna V. Pytal, Head of the intensive care unit, Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 936-91-30; e-mail: pytal_a_v@rdkb.ru

Прометной Дмитрий Владимирович — д. м. н., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-94-82; e-mail: prometnoy_d_v@rdkb.ru (SPIN-код: 1074-9498; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4653-4799>)

Dmitry V. Prometneu, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and resuscitation of Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 936-94-82; e-mail: prometnoy_d_v@rdkb.ru (SPIN-code: 1074-9498; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4653-4799>)

Путилина Екатерина Александровна — главный врач Российской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 936-94-82; e-mail: eaputilina@rdkb.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9245-5659>)

Ekaterina A. Putilina, Chief Physician of Russian Children's Clinical Hospital, the Branch of the Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov; tel.: (495) 936-94-82; e-mail: eaputilina@rdkb.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9245-5659>)

Участие авторов

Семыкин С.Ю. — идея статьи, значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, написание статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной рукописи

Косицкая О.Г. — написание статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

Петряйкина Е.Е. — вклад в получение данных

Пыталь А.В. — вклад в получение данных

Прометной Д.В. — вклад в получение данных

Путилина Е.А. — вклад в получение данных

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

Semykin S.Yu. — the idea of the article, significant participation in the development of the study concept and design, collection, analysis and interpretation of the data, writing the article, making edits to improve the scientific value of the article, approval of the final manuscript

Kositskaia O.G. — article writing, revisions to enhance the scientific value of the article, and responsibility for the integrity of all parts of the article

Petryaykina E.E. — contribution to data acquisition

Pytal A.V. — contribution to data acquisition

Prometneu D.V. — contribution to data acquisition

Putilina E.A. — contribution to data acquisition

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

Опыт применения тройной (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом

Л.В.Коршунова¹, Е.В.Стежкина^{1,2} ✉, Н.А.Белых¹, М.В.Чапланов¹, В.С.Арсенина¹, А.Э.Червяков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7»: 390048, Россия, Рязань, ул. Новоселов, 32А

Резюме

Представлен клинический опыт применения препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) у пациента с муковисцидозом (МВ), осложненным МВ-зависимым сахарным диабетом (МЗСД). Приводятся подробности о процессе диагностики, особенностях течения заболевания и подходах к лечению. Особое внимание уделяется применению таргетных препаратов, а также необходимости комплексного подхода в управлении состоянием пациентов с сочетанными нарушениями. На сегодняшний день исследований об эффективности препарата ЭТИ и его влиянии на коморбидных пациентов, страдающих, в частности, МЗСД, недостаточно. **Целью** работы явилось освещение современных исследований на данную тему и оценка влияния таргетной терапии на клинические проявления заболевания. **Результаты.** Продemonстрировано значительное улучшение функционального состояния легких, контроля над уровнем глюкозы в крови и общего качества жизни пациента. **Заключение.** По результатам клинического наблюдения подчеркивается значение индивидуализированного подхода к терапии, при котором учитываются как генетические, так и метаболические аспекты заболевания, при этом особо отмечается важность раннего, своевременного начала лечения для достижения оптимальных результатов и улучшения прогноза долгосрочной жизни пациентов с МВ и связанными с ним осложнениями.

Ключевые слова: муковисцидоз, муковисцидоз-зависимый сахарный диабет, таргетная терапия, тройная таргетная терапия, Трикафта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. От пациента было получено разрешение на публикацию данного клинического наблюдения, результатов обследования и результатов лечения.

© Коршунова Л.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Коршунова Л.В., Стежкина Е.В., Белых Н.А., Чапланов М.В., Арсенина В.С., Червяков А.Э. Опыт применения тройной (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) таргетной терапии у пациента с муковисцидозом, осложненным муковисцидоз-зависимым сахарным диабетом. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 281–287. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-281-287

The experience of using triple targeted therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in a patient with cystic fibrosis complicated by cystic fibrosis-related diabetes

Ludmila V. Korshunova¹, Elena V. Stezhkina^{1,2} ✉, Natal'ya A. Belykh¹, Mikhail V. Chaplanov¹, Victoria S., Arsenina¹, Alexandr E. Chervyakov¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovolt'naya 9, Ryazan, 390026, Russia

² State Budgetary Institution of the Ryazan Region "City Children's Polyclinic No.7": ul. Novoselov 32A, Ryazan, 390048, Russia

Abstract

This article discusses the clinical experience of using triple targeted therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in a patient with cystic fibrosis complicated by cystic fibrosis-related diabetes. The description includes details on the diagnostic process, the features of the disease course, and treatment approaches. In addition, the work pays special attention to the use of targeted drugs, as well as the need for an integrated approach to managing the condition of patients with combined disorders. To date, there has been insufficient research on the efficacy of the drug elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and its effects on patients with comorbid conditions, particularly those suffering from cystic fibrosis-related diabetes. **The aim** was to highlight modern research on this topic and to assess the effect of triple targeted therapy on the clinical manifestations of the disease. **Results.** The patient showed significant improvement in the functional state of the lungs, control of blood glucose levels, and overall quality of life. **Conclusion.** The article summarizes the importance of an individualized approach to therapy that considers both genetic and metabolic aspects of the disease. The conclusion emphasizes the importance of early, timely initiation of treatment to achieve optimal results and improve the prognosis of long-term life in patients with cystic fibrosis and related complications.

Key words: cystic fibrosis, cystic fibrosis-related diabetes, targeted therapy, triple targeted therapy.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the article.

Ethical review. The patient gave permission to publish his clinical case, the results of the examination, and the outcomes.

© Korshunova L.V. et al., 2026

For citation: Korshunova L.V., Stezhkina E.V., Belykh N.A., Chaplanov M.V., Arsenina V.S., Chervyakov A.E. The experience of using triple targeted therapy (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in a patient with cystic fibrosis complicated by cystic fibrosis-related diabetes. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 281–287 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-281-287

Благодаря развитию генетических методов исследования еще в 1970-х годах выявлено главное звено патологического процесса при муковисцидозе (МВ), связанного с множественными мутациями в гене *CFTR*, которые клинически проявляются полиорганной патологией экзокринных желез [1]. Тогда же отмечены первые попытки поиска новых патогенетических терапевтических подходов, ведущим из которых в настоящее время является использование *CFTR*-модуляторов. Сейчас для лиц с определенными вариантами мутаций существуют 4 модулятора *CFTR* или их комбинации:

- ивакафтор;
- лумакафтор / ивакафтор;
- тезакафтор / ивакафтор;
- элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (ЭТИ) [2].

Однозначно статистически определить наиболее часто используемый вид модуляторов *CFTR* не удается, т. к. выбор препарата зависит от возраста пациента и реагирующей на препарат мутации гена *CFTR*. Среди *CFTR*-модуляторов препаратом выбора, используемым для лечения МВ, является тройная комбинация (ЭТИ), положительное влияние которой на показатели функционального состояния пациентов подтверждено по результатам клинических исследований. К таким показателям относятся:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁);
- уменьшение числа легочных обострений;
- улучшение качества жизни пациентов с МВ [3].

В Российской Федерации таргетная терапия используется с 2021 г. как терапевтическая опция согласно клиническим рекомендациям [4]. После проведения федерального консилиума пациенты, состоящие в федеральном регистре [5], с мутациями, включающими F508del в гомо- и гетерозиготном состоянии, получают данный вид терапии через фонд «Круг добра». В Рязанской области пациенты с МВ до 18 лет получают терапию таргетными препаратами с 2022 г., взрослые пациенты — с начала 2023 г.

МВ является системным заболеванием с преимущественным поражением бронхолегочной и пищеварительной системы, которое приводит к фиброзу поджелудочной железы, при этом частым его осложнением является МВ-зависимый сахарный диабет (МЗСД), от которого страдают примерно 50 % взрослых с МВ. Среди респираторных проявлений МВ отмечаются рецидивирующие респираторные инфекции, хроническое воспаление, в дальнейшем приводящее к бронхоэктатической болезни и дыхательной недостаточности [6, 7]. Патопизиология МЗСД сложна, многофакторна и описана неполностью. Нарушение

функции белка-регулятора трансмембранной проводимости при МВ (*CFTR*) приводит к увеличению вязкости секрета поджелудочной железы, экзокринной обструкции протоков и вторичному повреждению бета-клеток островков Лангерганса [8]. Инсулиновая недостаточность приводит к катаболическому состоянию с распадом белков и мышц, что связано с ухудшением функции легких [9].

МЗСД считается уникальной формой сахарного диабета (СД), некоторые клинические признаки которого совпадают с СД как 1-го, так и 2-го типа [10]. МЗСД имеет несколько вариантов течения:

- с нарушением экзокринной функции и последующей недостаточностью секреции инсулина;
- с нарушением чувствительности рецепторов клеток к инсулину;
- совмещение обоих вариантов [11].

Основой терапии МЗСД неизменно является заместительная инсулинотерапия, которая дает значимые улучшения в показателях гликемии крови, но не влияет на функции фиброзированной поджелудочной железы. На основании этого появилась потребность в более подробном изучении влияния *CFTR*-модуляторов на течение МЗСД.

Таким образом, в современных условиях актуально описание регионального опыта терапии тройной таргетной комбинацией ЭТИ у пациента с МЗСД и полиорганной патологией.

Клиническое наблюдение

Пациент М. 30 лет (1994 года рождения), мужского пола, наблюдается с диагнозом МВ с первого года жизни. Из анамнеза известно, что картина рецидивирующей инфекции нижних дыхательных путей и панкреатической недостаточности наблюдается с первых недель жизни. МВ был установлен в возрасте 1 года на основании клинической картины, положительных потовых проб и впоследствии подтвержден генетическим исследованием. Выявлены мутации F508del/*CFTR*dele2,3.

В 2008 г. в возрасте 14 лет при бактериологическом исследовании мокроты обнаружен первичный высеv *Pseudomonas aeruginosa*, с 20 лет установлено хроническое инфицирование дыхательных путей с назначением постоянной базисной терапии ингаляционными антибактериальными препаратами (тобрамицин, колистин). В возрасте 21 года наблюдался единичный эпизод легочного кровотечения, который, по видимому, явился первой манифестацией аллергического бронхолегочного аспергиллеза, подтвержденного высокими титрами IgE общего и IgG к *Aspergillus fumigatus*. Пациент получал глюкокортикостероиды и вориконазол (Вифендон) в течение 1 года, достигнута клиническая ремиссия.

Частота обострений бронхолегочного процесса составляла 4–6 эпизодов в год, средняя продолжительность си-

стемной антибактериальной терапии (АБТ) за последние 5 лет — 56 дней в год. У пациента наблюдаются признаки хронической дыхательной недостаточности — деформация ногтевых пластин по типу «часовых стекол» и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». С 2021 г. (с возраста 27 лет) фиксируются эпизоды гипоксии и десатурации, проводится периодическая инсуффляция увлажненным кислородом.

Диагноз МЗСД установлен пациенту в возрасте 18 лет (в 2012 г. HbA1c > 15), пациент получает инсулинотерапию (инсулин гларгин (Туджео) по 21 ед. утром, инсулин глулизин (Апидра) по 6–8 ед. в среднем на 1 прием пищи (пациент ограничивается 24 ед. короткодействующего инсулина в сутки). Длительное время отмечались пики высокой постпрандиальной гликемии (до 18–20 ммоль / л), при которых требовалось введение высоких доз инсулина.

В качестве постоянной терапии пациент получает следующие препараты: ацетилцистеин 600 мг в сутки, формотерол / будесонид 160 / 4,5 мкг (Симбикорт Турбухалер) по 2 дозы 2 раза в день, дорназа альфа (Тигераза) 2,5 мг в сутки, 7%-ный раствор натрия хлорида + 0,1%-ный раствор натрия гиалуроната (Ингасалин) по 5 мл 2 раза в день, урсодезоксихолевая кислота 500 мг / сутки, панкреатин 25 000 ед. в форме минимикросфер (Креон) по 16 капсул в сутки, азитромицин 250 мг по интермиттирующей схеме, курсы ингаляционного тобрамицина 300 мг 2 раза в день или колистиметата натрия (Колистин) по 2 млн ед. 2 раза в день.

Нарастание полиорганной (прежде всего дыхательной) недостаточности, хроническое инфицирование *P. aeruginosa* в сочетании с носительством характерного генотипа F508del/CFTRdele2,3 позволило назначить данному пациенту с сентября 2023 г. таргетную терапию комбинацией элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор 75 мг в режиме 2 таблетки утром, ивакафтор 150 мг вечером.

Согласно методическим рекомендациям по таргетной терапии МВ оценка эффекта и переносимости таргетной терапии производится по следующим показателям [12] (см. табл. 1).

Для сравнительного анализа состояния пациента во время проведения таргетной терапии (данные за 1 год) были выбраны следующие показатели:

Таблица 2
Динамика микробиологического статуса
с 2015 по 2024 г.

Table 2
The dynamics of microbiological status from 2015 to 2024

Дата, месяц, год	Результаты бактериологического анализа мокроты
Декабрь 2015	<i>Staphylococcus aureus</i> – 10 ⁶
Ноябрь 2017	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁶ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁵
Июнь 2018	<i>Proteus mirabilis</i> – 10 ⁶ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁵
Сентябрь 2018	<i>S. aureus</i> – 10 ⁷ , <i>P. fluorescens</i> – 10 ⁶
Январь 2019	<i>P. mirabilis</i> – 10 ⁶ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁷
Апрель 2019	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁶ , <i>P. mirabilis</i> – 10 ⁵ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁵
Июль 2019	<i>Citrobacter diversus</i> – 10 ⁶ , <i>P. mirabilis</i> – 10 ⁴
Ноябрь 2019	<i>P. mirabilis</i> – 10 ⁶ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁶
Январь 2020	<i>S. aureus</i> – 10 ⁴ , <i>P. mirabilis</i> – 10 ⁶
Октябрь 2020	<i>S. aureus</i> – 10 ⁵ , <i>C. diversus</i> – 10 ⁶
Сентябрь 2021	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁶ , <i>Escherichia coli</i> – 10 ⁷ , <i>S. aureus</i> – 10 ⁷
Июнь 2021	<i>E. coli</i> – 10 ⁸
Январь 2022	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁶
Октябрь 2022	<i>E. coli</i> – 10 ³
Январь 2023	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁶ , <i>E. coli</i> – 10 ⁵
Август 2023	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁷ , <i>E. coli</i> – 10 ⁷
Январь 2024	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁴ , <i>E. coli</i> – 10 ⁶
Октябрь 2024	<i>P. aeruginosa</i> – 10 ⁴ , <i>E. coli</i> – 10 ⁴

- число обострений с применением системной АБТ;
- изменение микробиологического пейзажа (табл. 2);
- состояние бронхолегочной системы;
- данные, описывающие состояние МЗСД.

На фоне добавления к лечению комбинации ЭТИ у пациента отмечено улучшение общего состояния, уменьшение кашля, количества мокроты, снижение частоты обострений.

Число обострений за год снизилось до 2, а также заметно уменьшились интенсивность и тяжесть обострений.

Таблица 1
Критерии оценки эффективности таргетной терапии

Table 1
Criteria for evaluating the efficacy of targeted therapy

Критерий	Сроки оценки критериев эффективности				
	старт (до начала терапии)	14 дней или 1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Потовый тест	V	V	V	V	Только при неэффективности препарата Трикафта
ОФВ ₁ (л, %)	V	V	V	V	V
ФЖЕЛ (л, %)	V	V	V	V	V
Масса тела, кг	V	V	V	V	V
Рост, см	V	V	V	V	V
ИМТ	V	V	V	V	V
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг / г				V	V
Количество госпитализаций за 1 год					
Число дней внутривенной АБТ за 1 год					

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИМТ – индекс массы тела; АБТ – антибактериальная терапия.

Во время последней госпитализации пациент предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, кашель с мокротой гнойного характера.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и губы физиологической окраски. При аускультации в легких дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы при форсированном выдохе, единичные влажные с двух сторон. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Отмечались симптомы хронической гипоксии — деформация ногтевых пластин по типу «часовых стекол» и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Сатурация артериальной крови кислородом в покое — 93–95 %, при быстрой ходьбе снижается до 89–90 %. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 87 в минуту, артериальное давление — 132 / 74 мм рт. ст.

Были проанализированы результаты рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), выполненной в октябре 2022 г. (до начала приема таргетной терапии) и в феврале 2024 г. (через 6 мес. после начала таргетной терапии).

По данным РКТ — справа верхняя и средняя доли уменьшены в размерах, представлены множественными полостями и бронхоэктазами на фоне фиброзных изменений, в других отделах легких также наблюдается картина распространенных смешанных бронхо- и бронхиолоэктазов, признаки экссудативного бронхита с обеих сторон

(рис. 1, 2). Аспергиллемы — слева в нижней доле и справа в S2. Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов. Неравномерная вентиляция легочной ткани.

При контрольном исследовании в феврале 2024 г. (начало терапии — сентябрь 2023 г.) наблюдается отчетливая положительная динамика в виде уменьшения толщины стенок бронхов, бронхоэктазов, уменьшения степени выраженности экссудативного бронхита.

По данным спирометрии (октябрь 2024 г.) выявлено нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу с легким снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (табл. 3). Тем не менее по результатам сравнительного анализа данных спирометрии до и после начала приема таргетной терапии продемонстрирована небольшая положительная динамика, выражающаяся в приросте основных показателей.

До таргетной терапии принимал инсулин гларгин (Туджео) по 21 ед. утром, инсулин глулизин (Апидра) по 6–8 ед. в среднем на 1 прием пищи (пациент получает 24 ед. короткодействующего инсулина в сутки); 2024 г. — инсулин гларгин (Туджео) по 21 ед. утром, инсулин глулизин (Апидра) по 3–4 ед. в среднем на 1 прием пищи (пациент получает 12–15 ед. короткодействующего инсулина в сутки). После начала таргетной терапии наблюдается снижение потребности в короткодействующем инсулине (рис. 3).



Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с муковисцидозом (октябрь 2022 г.)

Figure 1. X-ray computed tomography of a patient with cystic fibrosis (October, 2022)

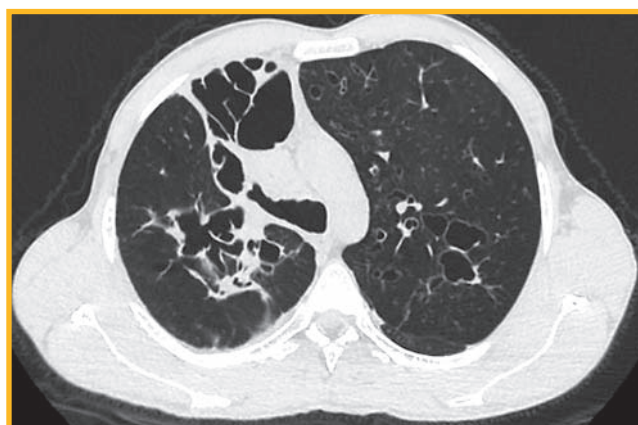


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томограмма пациента с муковисцидозом (февраль 2024 г.)

Figure 2. X-ray computed tomography of a patient with cystic fibrosis (February 2024)

Таблица 3
Динамика основных показателей для оценки эффективности таргетной терапии

Table 3
Changes in the main indicators for evaluating the effectiveness of targeted therapy

Критерий	Сроки оценки критериев эффективности		
	старт (до начала терапии)	6 мес.	12 мес.
ОФВ ₁ , %	39	42	46
ФЖЕЛ, %	65	70	74
Масса тела, кг	45,2	47,5	50
Рост, см	166	166	166
ИМТ	16,4	17,2	18,1
Число госпитализаций в год	4	1	2
Число дней внутривенной АБТ в год	56	28	28

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ИМТ — индекс массы тела; АБТ — антибактериальная терапия.

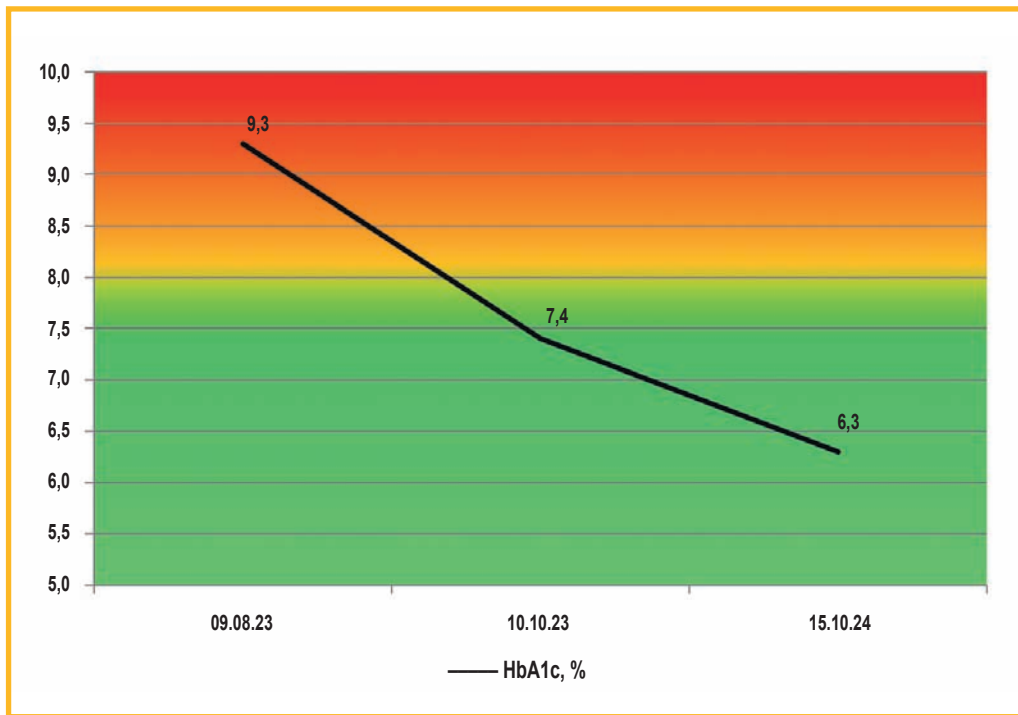


Рис. 3. Динамика уровня гликированного гемоглобина за 1 мес. до терапии, через 1 мес. и через 1 год после начала терапии

Figure 3. The dynamics of glycated hemoglobin 1 month before therapy, 1 month after and 1 year after the start of therapy

Обсуждение

Пациент, у которого установлены полиорганная (прежде всего дыхательная) недостаточность, хроническое инфицирование *P. aeruginosa*, МЗСД, высокая частота обострений бронхолегочного процесса, при которых требуются госпитализация и системная АБТ, начал прием тройной таргетной терапии МВ препаратом ЭТИ. Исходя из приведенных результатов наблюдения в течение 1 года, можно констатировать значительное улучшение клинических симптомов, снижение частоты обострений, при которых требуется госпитализация, в 2 раза, снижение сроков приема системной АБТ в 2 раза, стабилизацию функции легких по ОФВ₁ и некоторый прирост форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ЖЕЛ.

Особенностями данного клинического наблюдения являются наличие у пациента многолетнего МЗСД нестабильного течения и проведение высокодозной инсулинотерапии. В мировой литературе таких случаев описано немного. В большинстве случаев МЗСД связывается с развитием ремоделирования островков глубоким нарушением функции β -клеток поджелудочной железы, а также в результате легочного истощения и нарушения нутритивного статуса [13, 14]. Однако появляются публикации о том, что дисфункция CFTR может играть непосредственную роль в патогенезе МЗСД [13], хотя данные литературных источников о возможных исходах гликемического контроля и потребности в инсулине у пациентов с МЗСД на фоне таргетной терапии противоречивы [15–19].

По результатам представленного наблюдения получены положительные динамические изменения в течении МЗСД у пациента (снижение гликемической вариабельности и потребности в короткодействующем инсулине), подобные описанным в Бостонском исследовании,

в которое были включены взрослые пациенты ($n = 34$) с мутацией F508del, получавшие препарат ЭТИ. По результатам наблюдения также показано существенное преобразование уровней гликемии и гликемической вариабельности у взрослых с МВ с использованием непрерывного мониторинга глюкозы [15]. Однако в отличие от лиц, принимавших участие в исследовании [15], у представленного пациента непрерывный мониторинг глюкозы не применялся.

Основным наблюдаемым изменением в контроле над течением МЗСД на фоне тройной таргетной терапии являлось снижение и в дальнейшем — нормализация HbA1c до целевых показателей (с 9,3 до 6,3 %) и снижение потребности в короткодействующем инсулине. Улучшение HbA1c коррелирует с данными некоторых литературных источников [14, 15, 20], однако по данным других источников гликемические улучшения были отмечены, несмотря на отсутствие изменений в общей суточной дозе инсулина до и после начала приема [17].

Следует отметить, что тройная таргетная терапия МВ с МЗСД препаратом ЭТИ может иметь не только прямую пользу, которая выражается в снижении частоты инфекционных обострений, улучшении функции легких и нутритивного статуса пациента с МВ, но и косвенную пользу за счет улучшения гликемии и снижения с течением времени осложнений, связанных с СД. По данным клинического наблюдения продемонстрировано улучшение как гликемического контроля (с помощью HbA1c), так и потребности в инсулине у инсулинозависимого пациента с МЗСД после 1 года приема тройной таргетной терапии. С точки зрения авторов, демонстрация каждого подобного клинического наблюдения уникальна, как и необходимость дальнейших исследований, для понимания последствий этих выводов и механизмов влияния таргетной терапии МВ на течение МЗСД.

Заключение

На основании полученных данных можно сформулировать вывод о положительном действии тройной таргетной терапии, представленной препаратом ЭТИ. Об этом свидетельствуют улучшение функционального состояния дыхательной системы (ОФВ₁ ≤ 46 %, ФЖЕЛ ≤ 74 %), уменьшение числа клинических обострений и госпитализаций, изменения в состоянии бронхолегочной системы, наблюдаемые по данным РКТ и выраженные в уменьшении бронхоэктазов. Отмечено также снижение микробной нагрузки основного респираторного патогена и отсутствие присоединения новых патогенных штаммов микроорганизмов, нормализация уровня гликемии и снижение дозы короткодействующего инсулина (с 24 до 12 ед.).

Литература

1. Рейдерман М.И. Муковисцидоз: (генетика, патогенез, клиника). М.: Медицина, 1974.
2. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
3. Silva Filho L.V.R.F.D., Athanazio R.A., Tonon C.R. et al. Use of eluxacaftor + tezacaftor + ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.* 2024; 49 (6): e20230187. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230187.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). М.; 2020. Доступно на: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=372_1
5. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf
6. Eckford P.D., Li C., Ramjeesingh M., Bear C.E. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (44): 36639–36649. DOI: 10.1074/jbc.M112.393637.
7. Moheet A., Moran A. New concepts in the pathogenesis of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107 (6): 1503–1509. DOI: 10.1210/clinem/dgac020.
8. Putman M.S., Norris A.W., Hull R.L. et al. Cystic fibrosis-related diabetes workshop: research priorities spanning disease pathophysiology, diagnosis, and outcomes. *Diabetes.* 2023; 72 (6): 677–689. DOI: 10.2337/db22-0949.
9. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010; 33 (12): 2697–2708. DOI: 10.2337/dc10-1768.
10. Moran A., Pillay K., Becker D. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19 (Suppl. 27): 64–74. DOI: 10.1111/pedi.12732.
11. Moran A., Pyzdrowski K.L., Weinreb J. et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1994; 43 (8): 1020–1026. DOI: 10.2337/diab.43.8.1020.
12. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Ассоциация детских врачей Московской области. Методические рекомендации: Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). 2023. Доступно на: https://ostrovaru.com/wp-content/uploads/2023/07/targetnaya_terapiya_mv_metodrekom_2023.pdf
13. Norris A.V., Oud K. L., Merjane L. et al. Survival in an unfavorable environment: Langerhans islets in cystic fibrosis. *J. Endocrinol.* 2019; 241 (1): R35–R50. DOI: 10.1530/JOE-18-0468.

14. Bassi M., Strati M. F., Spiandorello G. et al. Effect of elcacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on HbA1c levels and insulin requirement in patients with insulin-dependent diabetes associated with cystic fibrosis: a retrospective observational study. *Life (Basel).* 2024; 14 (10): 1309. DOI: 10.3390/life14101309.
15. Li A., Vigers T., Pyle L. et al. Continuous glucose monitoring in youth with cystic fibrosis treated with lumacaftor-ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 144–149. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.07.010.
16. Misgault B., Chatron E., Reynaud Q. et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (5): 712–716. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002.
17. Volkova N., Moy K., Evans J. et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from the US and UK national registries. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (1): 68–79. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.015.
18. Hart N.J., Aramandla R., Poffenberger G. et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight.* 2018; 3 (8): e98240. DOI: 10.1172/jci.insight.98240.
19. Sun X., Yi Y., Xie W. et al. CFTR influences beta cell function and insulin secretion through non-cell autonomous exocrine-derived factors. *Endocrinology.* 2017; 158 (10): 3325–3338. DOI: 10.1210/en.2017-00187.
20. Taelman V., Declercq D., Van Biervliet S. et al. Effect of 18-month use of eluxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body mass index and glycemic control in adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2023; 58: 73–78. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.028.

Поступила: 01.12.24
Принята к печати: 21.09.25

References

1. Reyderman M.I. [Cystic fibrosis: (genetics, pathogenesis, clinical features)]. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian).
2. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
3. Silva Filho L.V.R.F.D., Athanazio R.A., Tonon C.R. et al. Use of eluxacaftor + tezacaftor + ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.* 2024; 49 (6): e20230187. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230187.
4. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. Moscow; 2020. Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=372_1 (in Russian).
5. Amelina E.L., Kashirskaya N.YU., Kondratyeva E.I. et al. [Registry of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018]. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf (in Russian).
6. Eckford P.D., Li C., Ramjeesingh M., Bear C.E. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (44): 36639–36649. DOI: 10.1074/jbc.M112.393637.
7. Moheet A., Moran A. New concepts in the pathogenesis of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107 (6): 1503–1509. DOI: 10.1210/clinem/dgac020.
8. Putman M.S., Norris A.W., Hull R.L. et al. Cystic fibrosis-related diabetes workshop: research priorities spanning disease pathophysiology, diagnosis, and outcomes. *Diabetes.* 2023; 72 (6): 677–689. DOI: 10.2337/db22-0949.
9. Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010; 33 (12): 2697–2708. DOI: 10.2337/dc10-1768.
10. Moran A., Pillay K., Becker D. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19 (Suppl. 27): 64–74. DOI: 10.1111/pedi.12732.
11. Moran A., Pyzdrowski K.L., Weinreb J. et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1994; 43 (8): 1020–1026. DOI: 10.2337/diab.43.8.1020.

12. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists, Association of Pediatricians of the Moscow Region. [Guidelines: Targeted therapy for cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2023. Available at: https://ostrovaru.com/wp-content/uploads/2023/07/targetnaya_terapiya_mv_metodrekom_2023.pdf (in Russian).
13. Norris A.V., Oud K. L., Merjane L. et al. Survival in an unfavorable environment: Langerhans islets in cystic fibrosis. *J. Endocrinol.* 2019; 241 (1): R35–R50. DOI: 10.1530/JOE-18-0468.
14. Bassi M., Strati M. F., Spiandorello G. et al. Effect of elecasafort/tezacaftor/ivacaftor therapy on HbA1c levels and insulin requirement in patients with insulin-dependent diabetes associated with cystic fibrosis: a retrospective observational study. *Life (Basel)*. 2024; 14 (10): 1309. DOI: 10.3390/life14101309.
15. Li A., Vigers T., Pyle L. et al. Continuous glucose monitoring in youth with cystic fibrosis treated with lumacaftor–ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18 (1): 144–149. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.07.010.
16. Misgault B., Chatron E., Reynaud Q. et al. Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (5): 712–716. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.03.002.
17. Volkova N., Moy K., Evans J. et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: data from the US and UK national registries. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (1): 68–79. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.015.
18. Hart N.J., Aramandla R., Poffenberger G. et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight.* 2018; 3 (8): e98240. DOI: 10.1172/jci.insight.98240.
19. Sun X., Yi Y., Xie W. et al. CFTR influences beta cell function and insulin secretion through non-cell autonomous exocrine-derived factors. *Endocrinology.* 2017; 158 (10): 3325–3338. DOI: 10.1210/en.2017-00187.
20. Taelman V., Declercq D., Van Biervliet S. et al. Effect of 18-month use of eleacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body mass index and glycemic control in adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2023; 58: 73–78. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.08.028.

Received: December 01, 2024

Accepted for publication: September 21, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Коршунова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: post_luda@mail.ru (SPIN-код: 4694-3605; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>)

Lyudmila V. Korshunova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: post_luda@mail.ru (SPIN-code: 4694-3605; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>)

Стежкина Елена Викторовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; детский аллерголог, пульмонолог, иммунолог Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7»; 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; Pediatric Allergist, Pulmonologist, Immunologist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "City Children's Polyclinic No.7"; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (SPIN-code: 2262-2771; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

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) 97-18-34; 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) 97-18-34; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN-code: 2199-6358; Researcher ID: L-2177-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

Чапланов Михаил Владимирович — студент 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: mikhael-chaplanov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5572-3730>)

Mikhail V. Chaplanov, 6-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: mikhael-chaplanov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5572-3730>)

Арсенина Виктория 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: arsenina-2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-2838>)

Victoriya S. Arsenina, 6-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: arsenina-2001@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-2838>)

Червяков Александр Эдуардович — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я.Гармаша Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 97-19-37; e-mail: chervyakov.1997@list.ru (SPIN-код: 8819-8005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7904-0530>)

Aleksandr E. Chervyakov, Assistant, Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya.Garmash, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional "Ryazan State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-19-37; e-mail: chervyakov.1997@list.ru (SPIN-code: 8819-8005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7904-0530>)

Участие авторов

Коршунова Л.В. — терапевтическое ведение пациента
Стежкина Е.В. — концепция, дизайн описания клинического случая, написание текста
Белых Н.А. — редактирование статьи
Чапланов М.В. — концепция и дизайн описания клинического случая, литературный обзор по проблеме, написание текста
Арсенина В.С. — литературный обзор по проблеме, написание текста
Червяков А.Э. — сбор и обработка материала о пациенте
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Korshunova L.V. — management of the patient.
Stezhkina E.V. — concept, design of the clinical case description, writing the text
Belykh N.A. — editing the article
Chaplanov M.V. — the concept and design of the clinical case description, review of literature on the subject, writing the text
Arsenina V.S. — review of literature on the subject, writing the text
Chervyakov A.E. — collection and processing of material about the patient.
 All the authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Применение CFTR-модулятора у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом: клиническое наблюдение

Т.А.Степаненко , Е.Э. Мошкова, Е.Н.Даньшина

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене, кодирующем белок регулятора трансмембранной проводимости (CFTR), который экспрессируется на апикальной поверхности эпителиальных клеток. Благодаря достижениям в лечении пациентов с МВ существенно улучшилась их выживаемость. В настоящее время стали доступны CFTR-модуляторы — препараты, направленные на устранение основного дефекта CFTR, применение которых способствует значительному улучшению состояния здоровья пациентов с МВ. Однако данные об эффективности и безопасности их применения в возрасте 65 лет и старше ограничены. **Целью** работы явилась демонстрация эффективности применения препарата патогенетической терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки с МВ пожилого возраста. **Заключение.** При применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор в течение 14 мес. у пациентки пожилого возраста показана значительная положительная клиническая, функциональная и рентгенологическая динамика. За весь период наблюдения значимых нежелательных реакций и ухудшения течения сопутствующих заболеваний не отмечено.

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, патогенетическая терапия муковисцидоза, ивакафтор, тезакафтор, элексакафтор, эффективность таргетной терапии, безопасность таргетной терапии, пожилой возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным информированным добровольным согласием на использование медицинских данных без указания персональных.

© Степаненко Т.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Степаненко Т.А., Мошкова Е.Э., Даньшина Е.Н. Применение CFTR-модулятора у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 288–294. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-288-294

Use of a CFTR-modulator in an elderly patient with cystic fibrosis: a case report

Tatiana A. Stepanenko , Ekaterina E. Moshkova, Elena N. Danshina

Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “City Multidisciplinary Hospital No.2”: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by mutations in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, which is expressed on the apical surface of epithelial cells. Advances in the management of cystic fibrosis have significantly improved patient survival. In recent years, CFTR modulators — drugs that target the underlying CFTR defect — have become available, leading to marked clinical improvement. However, data on their efficacy and safety in patients aged 65 years and older are limited. **The aim** of this study was to demonstrate the effectiveness of CFTR modulator therapy (ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in an elderly patient with cystic fibrosis. **Conclusion.** Treatment with ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor over 14 months in an elderly patient led to significant positive clinical, functional, and radiological changes. No significant adverse reactions or worsening of comorbid conditions were observed during the entire observation period.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, pathogenetic therapy of cystic fibrosis, ivacaftor, tezacaftor, ellexacaftor, effectiveness of targeted therapy, safety of targeted therapy, advanced age.

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

Funding. The study had no funding.

Ethical review. In the described clinical case, the patient data were used in accordance with her signed voluntary informed consent to use her anonymized medical data.

© Stepanenko T.A. et al., 2026

For citation: Stepanenko T.A., Moshkova E.E., Danshina E.N. Use of a CFTR-modulator in an elderly patient with cystic fibrosis: a case report. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 288–294 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-288-294

Муковисцидоз (МВ) — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене, кодирующем белок регулятора трансмембранной проводимости (CFTR) [1, 2]. Нарушение функции CFTR, при-

водящее к аномальному транспорту ионов, вызывает в первую очередь нарушение экзокринной функции поджелудочной железы и патологию легких, характеризующую развитием инфекций, формированием

бронхоэктазов (БЭ). Благодаря предшествующим технологиям МВ из фатальных болезней перешел в ряд хронических. До введения таргетной терапии у пациентов с МВ отмечено увеличение медианы выживаемости — с 4–5 лет в 1954 г. до 40 лет — в 2010–2014 гг., а в регистрах стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии (2019) этот показатель составил 44–53 года [3–5]. Тройная комбинация модуляторов CFTR — элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ЭТИ), при которой улучшается функция CFTR [6], стала новым стандартом лечения пациентов с МВ с выявленными мутациями, чувствительными к таргетной терапии [7]. По данным рандомизированных клинических исследований [8–10] показано улучшение респираторных показателей (респираторных симптомов, функции легких и частоты обострений) и индекса массы тела (ИМТ), что в значительной степени подтвердилось в исследованиях в реальной клинической практике [11]. Однако пациенты с МВ и прогрессирующими заболеваниями легких были исключены из клинических исследований [8–10].

Данных о безопасности и эффективности патогенетической терапии у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, тяжелыми заболеваниями печени, вызванными МВ, сахарным диабетом — СД), внелегочными проявлениями у лиц пожилого возраста недостаточно.

Целью работы явилась демонстрация эффективности применения препарата патогенетической терапии ЭТИ у пациентки с МВ пожилого возраста.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р. 1957 года рождения. С первого года жизни отмечались пневмонии различной локализации. Также в раннем детском возрасте диагностировались частые гаймориты, выполнялась гайморотомия. Пациентка неоднократно обследовалась с подозрением на туберкулез в связи с выявляемыми при рентгенологическом исследовании изменениями в верхних отделах легких, однако данных за туберкулез не получено.

В 1992 г. при бронхографии впервые выявлены двусторонние БЭ. При исследовании мокроты в 1992 г. выделена *Pseudomonas aeruginosa*. В 1997 г. консультирована профессором Т.Е.Гембицкой: на основании клинико-рентгенологической картины и положительной потовой пробы (хлориды пота 71 ммоль / л по методу Гибсона–Кука) установлен диагноз МВ.

Начато лечение согласно представлениям и возможностям того времени по терапии МВ [12]. С 1997 г. постоянно наблюдалась в Научно-исследовательском институте пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации у профессора Т.Е.Гембицкой. Обострения заболевания были частыми, около 1 раза в 3 мес., получала курсы внутривенной антибактериальной терапии (АБТ). Наилучшего антибактериального эффекта удавалось достичь на фоне сочетания цефтазидима и амикацина или меропенема и амикацина. В период между внутривенным введением препаратов проводились пероральные курсы левофлоксацина или ципрофлоксацина.

В 2013 г. при проведении генетического исследования выявлены 2 генетических варианта гена *CFTR* — W1282R/D1152H. Длительное время беспокоили эпизоды кровохарканья, прекратившиеся к 2020 г. В последние годы постоянно принимала бронхолитические препараты, дорназу альфа, курсами тобрамицин и колестиметат натрия ингаляционно. На этой терапии потребность во внутривенных курсах снизилась до 1 раза в год. Помимо ингаляционной терапии постоянно получала панкреатические ферменты, сахароснижающие препараты, кардиотропную терапию.

В июне 2021 г. перенесла COVID-19, двустороннюю вирусную пневмонию, объем изменений соответствовал II степени поражения по данным компьютерной томографии. С этого времени отмечено постепенное ухудшение самочувствия: снизилась толерантность к физической нагрузке, беспокоил постоянный продуктивный кашель, нарастала слабость. В декабре 2022 г. в мокроте выявлен рост *Burkholderia cepacia complex* (Bcc), *P. aeruginosa* (микробная диссоциация), *P. aeruginosa mucoid*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *S. aureus* — MRSA).

В январе 2023 г. проведен курс внутривенной АБТ 3 препаратами (амикацин, меропенем, сульфаметоксазол / триметоприм) с положительной клинической динамикой. Несмотря на эффект от комплексного лечения, обострения сохранялись, стали практически ежемесячными. Помимо ингаляционных антибактериальных препаратов проводились курсы левофлоксацина с коротким положительным эффектом. В контрольных посевах мокроты в марте и июле 2023 г. сохранялся рост *P. aeruginosa*, MRSA, Bcc. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, увеличение числа обострений, а также наличие генетических вариантов W1282R и D1152H, чувствительных к таргетному препарату ЭТИ, было принято решение о назначении пациентке данной комбинации. На момент принятия решения о назначении терапии CFTR-модулятором диагноз был сформулирован следующим образом: МВ, смешанная форма (E84.8), тяжелое течение. Двусторонние распространенные БЭ. Фиброателектазы верхних долей с обеих сторон. Хронический обструктивный гнойный бронхит. Хронический полипозный риносинусит. Хроническая панкреатическая недостаточность поджелудочной железы тяжелой степени.

Генетический диагноз: W1282R/D1152H.

Микробиологический диагноз: хроническая инфекция *P. aeruginosa* (с 1995 г.), *P. aeruginosa mucoid* (последний высеив — 13.11.23), MRSA (последний высеив — 27.04.24), *B. cenocepacia* (последний высеив — 10.07.23).

Осложнения: МВ-зависимый сахарный диабет (МЗСД), субкомпенсированный на инсулино- и пероральной сахароснижающей терапии. Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит. Остеопороз смешанного генеза с патологическими переломами плюсневых костей левой стопы от 2024 г.

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма смешанного фенотипа (инфекционно-зависимая, аллергическая), тяжелой степени, контролируемая. Цереброваскулярная болезнь. Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма. ОД — начальная осложненная катаракта; ОУ — пресбиопия. Синдром «сухого» глаза легкой степени. Гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3-й степени. Сочетанный аортальный порок сердца. Аортальная недостаточность 1–2-й степени. Диффузный узловый зоб, эутиреоз. Рак шейки матки, состояние

после комбинированного лечения в 1995 г. (экстирпация матки с придатками и лучевая терапия). Интрадермальный невус кожи, иссечение от 05.12.23. Мочекаменная болезнь. Конкремент правой почки. Бессимптомная гиперурикемия.

Начало таргетной терапии ЭТИ. Несмотря на отсутствие признаков печеночной недостаточности и снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $< 40\%$, с учетом возраста пациентки, сопутствующей патологии, было принято решение о применении препарата в 50 %-ной дозе для оценки переносимости. С 27.04.24 начата таргетная терапия препаратом ЭТИ в дозе элексакафтор 100 мг, тезакафтор 50 мг, ивакафтор 75 мг по 1 таблетке 2 раза в день. В первые дни отмечалось обильное отделение мокроты гнойного характера (до 600 мл в сутки), повышение температуры тела до фебрильных значений. Затем количество мокроты уменьшилось, мокрота стала светлой. В первое время после старта таргетной терапии отмечался гипергидроз ладоней и стоп. Через 5 дней начат прием препарата в полной дозе элексакафтор 100 мг, тезакафтор 50 мг, ивакафтор 75 мг — 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг — 1 таблетка вечером. На фоне приема таргетной терапии отмечена положительная клиническая, рентге-

нологическая и функциональная динамика. Остальная базисная терапия продолжена в полном объеме.

У пациентки исчез постоянный продуктивный кашель. Перестала просыпаться ночью от кашля. Уменьшилась слабость. Повысилась толерантность к физической нагрузке. Отмечено улучшение состояния кожных покровов стоп (перестала трескаться кожа, не наблюдаются участки мацерации). За весь период наблюдения не отмечено декомпенсации течения МЗСД и гипертонической болезни. Объем терапии не менялся.

С апреля 2024 г. к июлю 2025 г. масса тела увеличилась на 11 кг, ИМТ увеличился с 22,7 до 26,4 кг / м² (табл. 1).

До назначения таргетной терапии показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были снижены: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 86–82 %, ОФВ_1 — 60–48 %. На фоне терапии CFTR-модулятором ЭТИ отмечено улучшение показателей ФВД: прирост ФЖЕЛ на 600 мл; ОФВ_1 — на 600 мл; максимальной объемной скорости при выдохе 50 % ФЖЕЛ (МОС_{50}) — на 600 мл / с, средней объемной скорости при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25-75}) — на 400 л / с (табл. 2).

По данным лабораторного обследования патогенетическая терапия не вызвала серьезных отклонений биохимических показателей со стороны печени. К 14-му месяцу приема препарата ЭТИ отмечена тенденция к повышению гликированного гемоглобина, проведена корректировка терапии СД (табл. 3).

На фоне курсов АБТ, предшествующих старту таргетной терапии, а также применения таргетного препарата, улучшения экспекторации мокроты отмечено изменение микробного статуса: в июле 2023 г. — последний высев *Bcc*, в ноябре 2023 г. — последний высев *P. aeruginosa mucoid*, в апреле 2024 г. — последний высев *MRSA*. Сохраняется рост *P. aeruginosa*. За период с апреля 2024 по июнь 2025 г. проведено 2 курса инфузионной АБТ с целью возможной эрадикации *P. aeruginosa*. К июню 2025 г. сохраняется рост *P. aeruginosa*, но в меньшем титре — $< 1 \times 10^3$ (табл. 4).

Динамика рентгенологических данных за период до начала таргетной терапии и на фоне таргетной терапии представлена на рисунке. Отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса очагов, уменьшения содержимого в БЭ и признаков воспаления.

По результатам проведенного контрольного обследования в июне 2025 г. у пациентки продолжена следующая терапия:

Таблица 1
Динамика массы тела и индекса массы тела до и на фоне терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом

Table 1
Weight and body mass index before and during therapy with a CFTR modulator (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in an elderly patient with cystic fibrosis

Дата	Масса тела, кг	ИМТ, кг / м ²
10.01.23	67	22,7
10.07.23	68	23,0
09.01.24	66	22,4
27.04.24 (старт таргетной терапии)	67	22,7
22.10.24 (6 мес. таргетной терапии)	77	26,1
16.06.25 (14 мес. таргетной терапии)	78	26,4

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2
Динамика показателей функции внешнего дыхания до и на фоне терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом

Table 2
Lung function before and during therapy with a CFTR modulator (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in an elderly patient with cystic fibrosis

Дата	ФЖЕЛ, л (%)	ОФВ_{1^*} , л (%)	МОС_{50^*} , л / с (%)	СОС_{25-75^*} , л / с (%)	ОЕЛ, л (%)	ООЛ, л (%)
11.01.23	2,59 (82)	1,29 (48)	—	—	5,52 (96)	2,99 (135)
12.07.23	2,60 (86)	1,53 (60)	0,70 (19)	0,15 (12)	5,60 (100)	2,82 (130)
09.01.24 (перед началом таргетной терапии)	2,59 (82)	1,42 (56)	0,63 (17)	0,51 (18)	5,73 (103)	3,14 (145)
24.10.24 (6 мес. таргетной терапии)	3,13 (103)	2,02 (79)	1,36 (37)	0,95 (34)	—	—
26.06.25 (14 мес. таргетной терапии)	2,98 (98)	1,89 (74)	1,15 (31)	0,76 (27)	6,10 (108)	3,08 (140)

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25-75} — средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % форсированной жизненной емкости легких; МОС_{50} — максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких.

Таблица 3

Динамика лабораторных данных до и на фоне терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом

Table 3

Laboratory tests before and during therapy with a CFTR modulator (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in an elderly patient with cystic fibrosis

Дата	Гликированный гемоглобин, %	АСТ, ед. / л	АЛТ, ед. / л	ГГТП, ед. / л	Билирубин, мкмоль / л
09.01.23	6,2	12	13	21	6,7
10.01.24	6,9	11	10	15	5,4
27.04.24 (старт таргетной терапии)	6,4	32	17	28	3,8
30.10.24 (6 мес. таргетной терапии)	6,7	41	54	39	9,5
17.06.25 (14 мес. таргетной терапии)	8,0	18	22	–	7,7

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза.

Таблица 4

Динамика микробиологического статуса до и на фоне антибактериальной и терапии CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор у пациентки пожилого возраста с муковисцидозом

Table 4

Microbiological status before and during antibacterial and CFTR-modulator therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in an elderly patient with cystic fibrosis

Дата	<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa mucoid</i>	Всс
14.12.22	Не выявлено	5×10^5	$5 \times 10^{5*}$	5×10^5	5×10^4
15.03.23	Не выявлено	5×10^5	5×10^4	5×10^5	1×10^5
10.07.23	Не выявлено	1×10^5	$5 \times 10^{7*}$	Не выявлено	5×10^3
13.11.23	Не выявлено	1×10^6	$5 \times 10^{5*}$	5×10^5	Не выявлено
27.04.24 (старт таргетной терапии)	Не выявлено	1×10^6	5×10^5	Не выявлено	Не выявлено
26.10.24 (6 мес. таргетной терапии)	Не выявлено	Не выявлено	1×10^6	Не выявлено	Не выявлено
16.06.25 (14 мес. таргетной терапии)	1×10^3	Не выявлено	$< 1 \times 10^{3*}$	Не выявлено	Не выявлено

Примечание: *MRSA* (Methicillin-resistant *S. aureus*) – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*; *Bcc* – *Burkholderia cepacia* complex; * – наблюдается фенотипическая диссоциация микробной популяции.

Note: *, phenotypic dissociation of the microbial population is observed.

- ивакафтор 75 мг + тезакафтор 50 мг + элексакафтор 100 мг + по 2 таблетки 1 раз в сутки утром и ивакафтор 150 мг – по 1 таблетке вечером. Препарат принимать с жиросодержащей пищей;
- ингаляции вилантерол 22 мкг + умеклидиния бромид 55 мкг + флутиказона фураат 184 мкг по 1 дозе 1 раз в сутки;
- ипратропия бромид + фенотерол по 20 капель 1–2 раза в сутки через небулайзер;
- дорназа альфа 2,5 мг по 1 ампуле 1 раз в сутки через небулайзер;
- колистиметат натрия 1 млн ед. 2 раза в сутки через небулайзер;
- орошение / промывание носа 0,9%-ным раствором хлорида натрия ежедневно;
- курсами по 10–14 дней в месяц: ингаляции через нос с помощью ингаляционного прибора в пульсирующем режиме с физиологическим раствором 0,9%-ным раствором хлорида натрия – 2 мл или возможно использование дорназы альфа по 1/2 ампулы;
- спрей мометазон 50 мкг – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в сутки длительно;
- панкреатин 10 тыс. ед. по 2 капсулы во время еды 4–5 раз в сутки;

- урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 2 капсулы на ночь;
- инсулин-гларгин 26 МЕ – 1 раз в сутки подкожно;
- глибенкламид 2,5 мг + метформин + 400 мг – по 1 таблетке 2 раза в сутки;
- вилдаглиптин 50 мг – 1 таблетка 1 раз в сутки;
- дапаглифлозина пропандиола моногидрат 10 мг – по 1 таблетке 2 раза в сутки;
- бисопролол 2,5 мг – по 1 таблетке 1 раз в сутки;
- индапамид 2,5 мг – по 1 таблетке в сутки;
- амлодипин 5 мг – по 1 таблетке в сутки.

Обсуждение

По данным клинического наблюдения продемонстрировано длительное типичное течение МВ, вызванного мутациями W1282R (II класс, патогенный вариант) и D1152H (IV класс, вариант с различными клиническими последствиями) [13, 14]. Диагноз у пациентки был установлен во взрослом возрасте, более 25 лет назад. Весь период наблюдения пациентка получала максимально возможную в конкретный момент времени терапию. Несмотря на это, заболевание носило прогрессирующий характер, ФВД и качество жизни

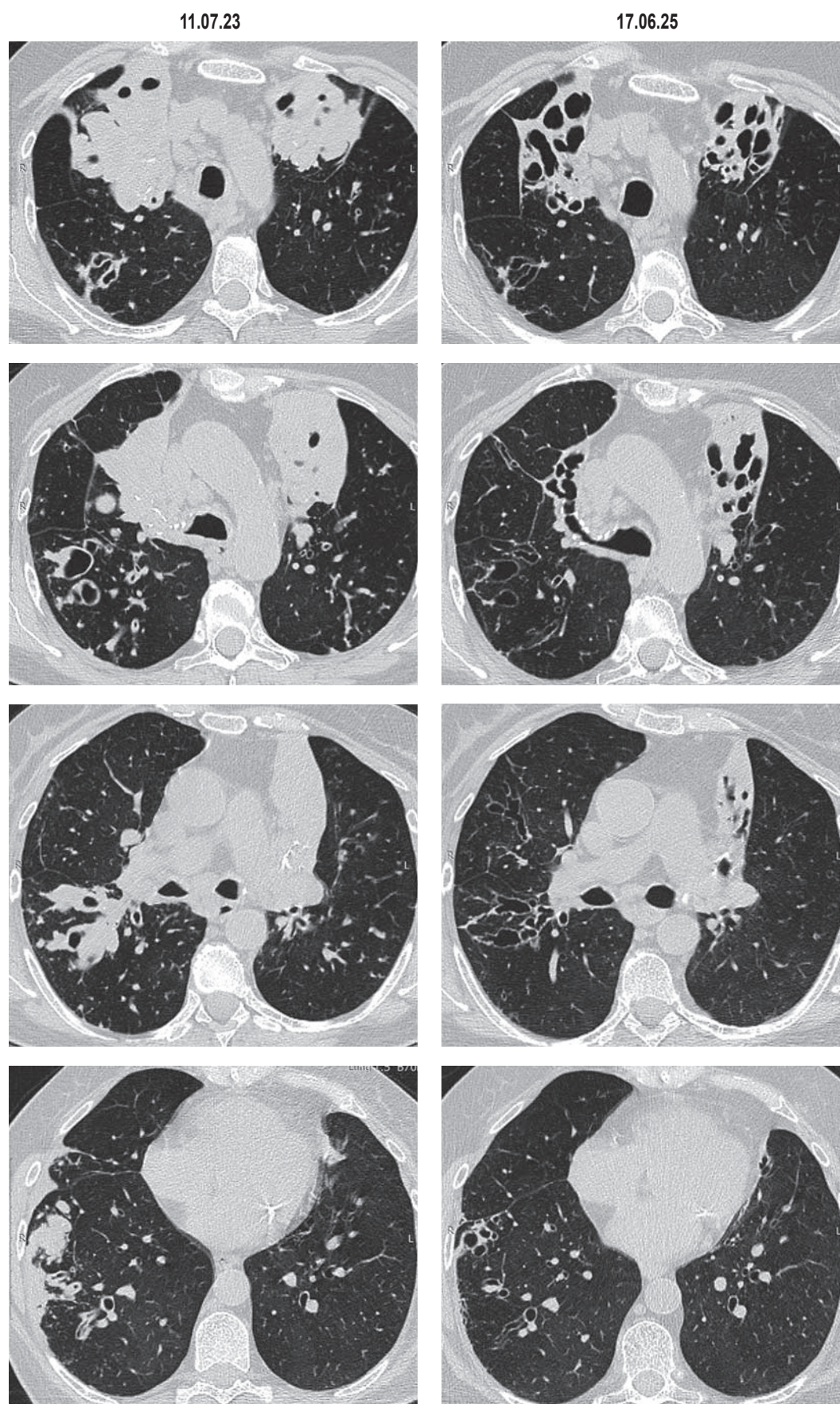


Рисунок. Динамика рентгенологической картины по данным компьютерной томографии пациентки пожилого возраста с муковисцидозом: слева – от 11.07.23 (до начала таргетной терапии), справа – от 17.06.25 (через 14 мес. от старта таргетной терапии)

Figure. Changes in the computed tomography images of an elderly patient with cystic fibrosis: on the left – July 11, 2023 (before the start of targeted therapy), on the right – from June, 17, 25 (14 months from the start of targeted therapy)

постепенно снижались. В инструкции к препарату ЭТИ Трикафта указано, что клинические исследования препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводились [15]. Отсутствие данных о назначении патогенетической терапии у лиц пожилого возраста вызывало сомнения в целесообразности применения терапии CFTR-модулятором ЭТИ в данном случае.

Однако уже в первые дни применения препарата ЭТИ был получен выраженный клинический эффект в виде усиления экспекторации мокроты. При наблюдении в течение 14 мес. отмечена значимая клиническая, функциональная, рентгенологическая динамика, при этом продемонстрирована эффективность применения таргетного препарата ЭТИ у пациентки пожилого возраста с МВ. За 14 мес. приема препарата обострений МВ не отмечено, сохраняются высокие показатели функции легких (ФЖЕЛ — 98 %, ОФВ₁ — 74 %), улучшенная толерантность к физической нагрузке, произошла эрадикация *Vss* и *MRSA*. Значимых нежелательных реакций за весь период наблюдения не отмечено. Несмотря на обширную сопутствующую патологию и осложнения МВ, ухудшения течения ни одного сопутствующего заболевания не отмечено, изменения терапии ЭТИ не требовалось.

Заключение

Патогенетическая терапия CFTR-модуляторами благоприятно сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов с МВ. По результатам многочисленных публикаций продемонстрирована максимальная стабилизация функции легких и нутритивного статуса у детей и лиц старше 12 лет. Описанный клинический случай свидетельствует об улучшении этих показателей и у пациентов старшей возрастной группы. Несмотря на то, что в клинических рекомендациях сделан акцент на максимально раннее назначение препаратов патогенетической терапии, в первую очередь детям, очень важно, чтобы CFTR-модуляторы получали пациенты старшего возраста со сниженной ФВД и осложнениями. Необходимо сделать все возможное, чтобы эти пациенты как можно быстрее начали получать CFTR-модуляторы для улучшения показателей здоровья, качества и увеличения продолжительности жизни.

Литература

1. 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.
2. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Новые возможности таргетной терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2025; 35 (2): 167–176. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-167-176.
4. McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
5. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel).* 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.

6. Graeber S.Y., Vitzthum C., Pallenberg S.T. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 540–549. DOI: 10.1164/rccm.202110-2249OC.
7. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
8. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
9. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
10. 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.
11. Nichols D.P., Paynter A.C., Heltshe S.L. et al. Clinical effectiveness of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 529–539. DOI: 10.1164/rccm.202108-1986OC.
12. Гембицкая Т.Е. Клинические особенности, диагностика и лечение некоторых наследственно обусловленных заболеваний органов дыхания у взрослых: Автореф. дисс... д-ра наук. Л.: ВНИИ пульмонологии; 1987.
13. Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: http://cftr2.org/mutations_history
14. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. М.: Медпрактика-М; 2025. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/WEB_Registre_2023.pdf
15. Видаль. Справочник лекарственных средств. Трикафта (Trikafta) инструкция по применению. Доступно на: <https://www.vidal.ru/drugs/trikafta>

Поступила: 14.01.26
Принята к печати: 12.03.26

References

1. 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.
2. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
3. 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).
4. McBennett K.A., Davis P.B., Konstan M.W. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: advances and challenges. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57 (Suppl. 1): S5–S12. DOI: 10.1002/ppul.25733.
5. Scotet V., L'Hostis C., Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the CFTR gene discovery. *Genes (Basel).* 2020; 11 (6): 589. DOI: 10.3390/genes11060589.
6. Graeber S.Y., Vitzthum C., Pallenberg S.T. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 540–549. DOI: 10.1164/rccm.202110-2249OC.
7. Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
8. Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elxacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
9. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.

10. 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.
11. Nichols D.P., Paynter A.C., Heltshe S.L. et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (5): 529–539. DOI: 10.1164/rccm.202108-1986OC.
12. Gembitskaya T.E. [Clinical features, diagnosis and treatment of some hereditary respiratory diseases in adults]: Dis. Leningrad: VNI pul'monologii; 1987 (in Russian).
13. Clinical and Functional Translation of CFTR. Available at: http://cftr2.org/mutations_history
14. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2023]. Moscow: Medpraktika-M; 2025. Available at: https://spulmo.ru/upload/WEB_Registre_2023.pdf (in Russian).
15. Vidal. Drug Handbook. [Trikafta instructions for use]. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/trikafta> (in Russian).

Received: January 14, 2026

Accepted for publication: March 12, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология» Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Tatiana A. Stepanenko, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department No.2, Expert Center for Pulmonology, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “City Multidisciplinary Hospital No.2”; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Мошкова Екатерина Элгаровна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология» Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812)

338-94-86; e-mail: katena_ed16@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6418-6684>)

Ekaterina E. Moshkova, Pulmonologist, Pulmonology Department No.2, Expert Center for Pulmonology, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “City Multidisciplinary Hospital No.2”; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: katena_ed16@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6418-6684>)

Даньшина Елена Николаевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 Экспертного центра по профилю «Пульмонология» Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: danshina_en@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3801-004X>)

Elena N. Danshina, Pulmonologist, Pulmonology Department No.2, Expert Center for Pulmonology, Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care “City Multidisciplinary Hospital No.2”; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: danshina_en@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3801-004X>)

Участие авторов

Степаненко Т.А. — написание текста статьи, консультирование пациентки, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы

Мошкова Е.Э. — консультирование пациентки, описание клинического случая

Даньшина Е.Н. — подготовка текста статьи, консультирование пациентки

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

Authors Contribution

Tatiana A. Stepanenko — writing the text of the article, consulting the patient, preparing the text of the article, coordinating the authors

Ekaterina E. Moshkova — consulting the patient, description of the clinical case

Elena N. Danshina — preparing the text of the article, consulting the patient

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

Первый опыт применения бедаквилина в лечении микобактериоза легких у детей с муковисцидозом

Л.В.Панова¹ ✉, Е.С.Овсянкина¹, Е.И.Кондратьева^{2,3}, И.Ю.Петракова¹, Т.Г.Смирнова¹, Е.Е.Ларионова¹, Л.Е.Харахашян⁴, М.В.Ерзутова⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная детская клиническая больница»: 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, 14

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Резюме

У пациентов с муковисцидозом (МВ) отмечается самый высокий риск развития микобактериоза легких. Актуальной задачей является внедрение в лечебную педиатрическую практику новых препаратов, таких как бедаквилин, — с доказанной эффективностью в отношении нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) при проведении микробиологических исследований. **Целью** работы являлась демонстрация первого опыта применения бедаквилина в режимах лечения микобактериоза легких у двух мальчиков 14 лет с МВ. **Заключение.** По результатам клинического, лабораторного и рентгенологического исследований доказана эффективность бедаквилина при включении в режимы лечения микобактериоза. Отмечена хорошая переносимость препарата. Сохранившееся выделение *Mycobacterium abscessus* через 12 мес. от начала лечения в клиническом наблюдении № 1 и *M. intracellulare* через 6 мес. — во 2-м было расценено как носительство. Применение бедаквилина не привело к ожидаемой эрадикации НТМБ, что подтверждает необходимость продолжения исследований, а также поиска и внедрения новых препаратов для лечения микобактериоза легких у пациентов с МВ.

Ключевые слова: микобактериоз легких, муковисцидоз, бедаквилин, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (регистрационный номер 125050605752-8) «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Этическая экспертиза. От законных представителей пациентов 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.

© Панова Л.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Кондратьева Е.И., Петракова И.Ю., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Харахашян Л.Е., Ерзутова М.В. Первый опыт применения бедаквилина в лечении микобактериоза легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 295–304. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-295-304

The first experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary mycobacteriosis in children with cystic fibrosis

Lyudmila V. Panova¹ ✉, Elena S. Ovsyankina¹, Elena I. Kondratyeva^{2,3}, Irina Yu. Petrakova¹, Tatiana G. Smirnova¹, Elena E. Larionova¹, Larisa E. Kharakhashyan⁴, Marina V. Erzutova⁵

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

² Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

³ Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

⁴ State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Children’s Clinical Hospital”: ul. 339 Strelkovoy divizii 14, Rostov-on-Don, 344015, Russia

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Patients with cystic fibrosis (CF) have the highest risk of developing pulmonary mycobacteriosis. A pressing issue is the introduction of new drugs, such as bedaquiline, into pediatric clinical practice, as these drugs have shown proven efficacy against nontuberculous mycobacteria (NTM) in microbiological studies. **The aim** of this study was to demonstrate the first experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary mycobacteriosis in two 14-year-old boys with CF. **Conclusion.** Clinical, laboratory, and radiographic tests demonstrated the efficacy of bedaquiline when included in mycobacteriosis treatment regimens. A good tolerability was noted. Persistent isolation of *Mycobacterium abscessus* after 12 months of treatment in case 1 and *M. intracellulare* after 6 months in case 2 were considered carrier states. The use of bedaquiline did not result in the expected eradication of NTM, confirming the need for continued research and the search for new drugs for the treatment of pulmonary mycobacteriosis in patients with CF and implementation of these drugs into clinical practice.

Key words: pulmonary mycobacteriosis, cystic fibrosis, bedaquiline, children.

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

Funding. This study was funded by the Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (registration number 125050605752-8) under the research project “New Approaches to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents”.

Ethical review. Voluntary informed consent was obtained from the patients’ legal representatives to participate in the study and to use their clinical and physiological data for scientific purposes in accordance with the World Medical Association’s Declaration of Helsinki.

© Panova L.V. et al., 2026

For citation: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Kondratyeva E.I., Petrakova I.Yu., Smirnova T.G., Larionova E.E., Kharakhashyan L.E., Erzutova M.V. The first experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary mycobacteriosis in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 295–304 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-295-304

Самый высокий риск развития микобактериоза отмечен в популяции пациентов с муковисцидозом (МВ). Разработка более эффективных и безопасных курсов лечения признается сложной задачей во всем мире [1, 2].

Отечественные и зарубежные специалисты приходят к пониманию обоснования необходимости лечения в случаях, когда обнаружение нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) в диагностическом материале сочетается с клиническими проявлениями и / или рентгенологическими признаками легочного воспаления [3, 4]. Поскольку в международных рекомендациях предусмотрено назначение 3–4 антибактериальных препаратов (АБП) в течение как минимум 1 года после устойчивого получения отрицательных посевов мокроты, лечение часто сопровождается побочными эффектами и пациенты самостоятельно прекращают прием препаратов [5–10]. В настоящее время решение о начале лечения микобактериоза стало еще более сложным, поскольку терапия модуляторами CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) приводит к исчезновению мокроты и кашля и разрешению рентгенологических признаков воспаления в легких, связанных с инфекцией, однако при видимом благополучии выделение НТМБ сохраняется [5, 11].

Особую актуальность приобретает возможность назначения новых препаратов, таких как бедаквилин, активность которого в отношении НТМБ доказана при проведении микробиологических исследований [12]. Бедаквилин относится к новым противотуберкулезным препаратам класса диарилхинолинов. Однако механизм его действия отличается от всех известных противотуберкулезных препаратов и заключается в ингибировании механизма протонной помпы аденозинтрифосфат-(АТФ)-синтазы. АТФ-синтаза генерирует выработку энергии для микобактерии. Бедаквилин подавляет выработку АТФ — жизненно важной молекулы для всех эукариотических и прокариотических клеток, включая микобактерии. Следствием угнетения синтеза АТФ является прекращение

выработки энергии, что ведет к неминуемой гибели микобактерий [13].

В настоящее время рандомизированных контролируемых исследований применения бедаквилина у пациентов с МВ не проводится. В серии наблюдений за 10 взрослыми пациентами (у 2 пациентов — МВ), у которых стандартное лечение микобактериоза оказалось неэффективным, при добавлении бедаквилина состояние 9 пациентов улучшилось через 2 мес. [14].

Опыт специалистов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «ЦНИИТ» Минздрава России) свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к продолжительности лечения пациентов с микобактериозом, основанного на оценке не только микробиологического исследования на НТМБ, но и клинической и рентгенологической динамики [8]. Персонализированный подход применяется с учетом следующих факторов:

- теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) НТМБ;
- сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению определенных групп АБП;
- выраженности клинических проявлений (лихорадка, кашель с мокротой, одышка, кровохарканье и др.);
- рентгенологических изменений (очаги, инфильтративные изменения, полости распада легочной ткани);
- переносимости АБП [9, 15].

Бедаквилин включается в режимы химиотерапии у детей любого возраста, больных туберкулезом с множественной, преширокой и широкой лекарственной устойчивостью МБТ. Клиническими рекомендациями «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2025) бедаквилин также разрешен к применению в схемах лечения у детей с МВ и микобактериозом [15–17]. С целью доказательства эффективности бедаквилина у пациентов

с микобактериозом требуется дальнейшее проведение исследований.

Таким образом, обмен опытом по внедрению в клиническую практику новых препаратов для лечения детей с микобактериозом и МВ будет полезен для врачей. Представлены 2 клинических наблюдения с применением различных режимов лечения, включающими бедаквилин.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент П. 14 лет (2009 года рождения).

Диагноз основной: МВ, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический двусторонний обструктивный гнойный бронхит. Двусторонние бронхоэктазы. Хроническая панкреатическая недостаточность.

Генетический диагноз: мутация F508del/CFTRdele2,3.

Микробиологический диагноз: хроническая синегнойная инфекция (с 2017 г.). Микобактериоз легких, *Mycobacterium abscessus*.

Осложнения: дыхательная недостаточность 1–2-й степени. Отставание в росте и физическом развитии. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени. Фиброз печени (3-я степень по шкале морфологической оценки ткани печени METAVIR) с гиперспленизмом и тромбоцитопенией, без портальной гипертензии.

Из анамнеза: в 2017 г. при наличии клинических проявлений бронхолегочного заболевания и очагов воспаления в правом легком по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), на основании 2 положительных посевов мокроты на НТМБ (*M. abscessus*), в отделении муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» установлен диагноз микобактериоз легких. Лечение начато с учетом ТЛЧ НТМБ (табл. 1) в соответствии с международными клиническими рекомендациями [6]: имипенем внутривенно (в/в), амикацин в/в — 30 дней, далее линезолид *per os*, кларитромицин *per os*, ингаляции с тобрамицином / амикацином.

С 2017 по 2021 г. лечение проводилось амбулаторно с перерывами, связанными с плохой переносимостью препаратов (тошнота, боли в животе, нарушение функции печени). Отмечалось волнообразное течение бронхолегочного воспалительного процесса, проводилась смена комбинаций АБП, в т. ч. с учетом высева ассоциированных с НТМБ микроорганизмов (бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и грибов рода *Aspergillus*). Терапия: тиенам в/в + амикацин + азитромицин; котримоксазол + мофлоксацин + азитромицин; тигациклин + цефокситин + амикацин / тобрамицин в ингаляциях + азитромицин.

При микробиологическом исследовании постоянно сохранялся высев *M. abscessus*.

В июле 2021 г. отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 2 нед., умеренные катаральные явления (ринит).

В связи с тяжестью состояния ребенок госпитализирован в инфекционное отделение для проведения антибактериальной терапии (АБТ).

Жалобы при поступлении: на кашель в течение дня с отхождением мокроты слизисто-гнойного характера.

Объективно: общее состояние тяжелое. Масса тела — 35 кг, рост — 150 см, индекс массы тела (ИМТ) — 15,5 кг / м². Кожные покровы бледные. Аускультативно в легких жесткое

дыхание, хрипов нет. Печень +1,0 см из-под края реберной дуги, пальпируется увеличенная селезенка до +6,0 см из-под края реберной дуги, безболезненная.

Клинический анализ крови:

- снижение уровня гемоглобина до 94 г / л;
- эритроциты — $4,3 \times 10^{12}$ / л;
- лейкоциты — $8,7 \times 10^9$ / л;
- нейтрофилы сегментоядерные — 59 %;
- палочкоядерные — 12 %;
- лимфоциты — 20 %;
- моноциты — 7 %;
- тромбоциты — 184 / мкл;
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 20 мм / ч;
- С-реактивный белок (СРБ) — 47,18 мг / л.

В образцах мокроты обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ), ДНК НТМБ; посевы — рост *M. abscessus*. Результаты ТЛЧ НТМБ в сравнении с 2017 г. представлены в табл. 1.

Результаты КТ ОГК от 19.08.21 представлены на рис. 1А.

С целью определения тактики лечения микобактериоза легких пациент впервые обратился в детско-подростковую клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» Минобрнауки России в августе 2021 г.

Учитывая клинические проявления заболевания, лабораторные показатели (повышение СРБ, СОЭ, нейтрофилия со сдвигом влево), свидетельствующие об активности инфекции, отрицательную рентгенологическую динамику и результаты микробиологического исследования (высев *P. aeruginosa* и *M. abscessus*), ТЛЧ НТМБ, рекомендовано:

- продолжить АБТ с учетом чувствительности 2 микробных патогенов: тиенам в/в + амикацин в/в + азитромицин — 14 дней, далее — тиенам в/в + цефокситин в/в + азитромицин + амикацин в ингаляциях;
- с учетом длительной лихорадки (не исключена реакция на АБП), наличие активного воспаления, назначен преднизолон (1 мг / кг) 35 мг на 2 нед., с дальнейшим снижением дозы до полной отмены;
- с учетом длительного приема аминогликозидов следует провести аудиограмму.

Таблица 1
Результаты тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium abscessus**
Table 1
Drug susceptibility test results for *Mycobacterium abscessus**

Препарат	Год	
	2017	2021
Амикацин	Ч	Ч
Тобрамицин	У	У
Кларитромицин	Ч	Ч
Имипенем	Ч	Ч
Моксифлоксацин	Ч	Ч
Линезолид	Ч	У
Меропенем	Ч	Ч
Цефокситин	Ч	Ч

Примечание: Ч — чувствительные; У — устойчивые; * — исследование проводилось с использованием тест-систем *Sensititre*, *Trek Diagnostic Systems*; интерпретация результатов теста на лекарственную чувствительность нетуберкулезных микобактерий [18].

Note: *, The study was conducted using *Sensititre* test systems by *Trek Diagnostic Systems*; interpretation of the results of drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria [18].

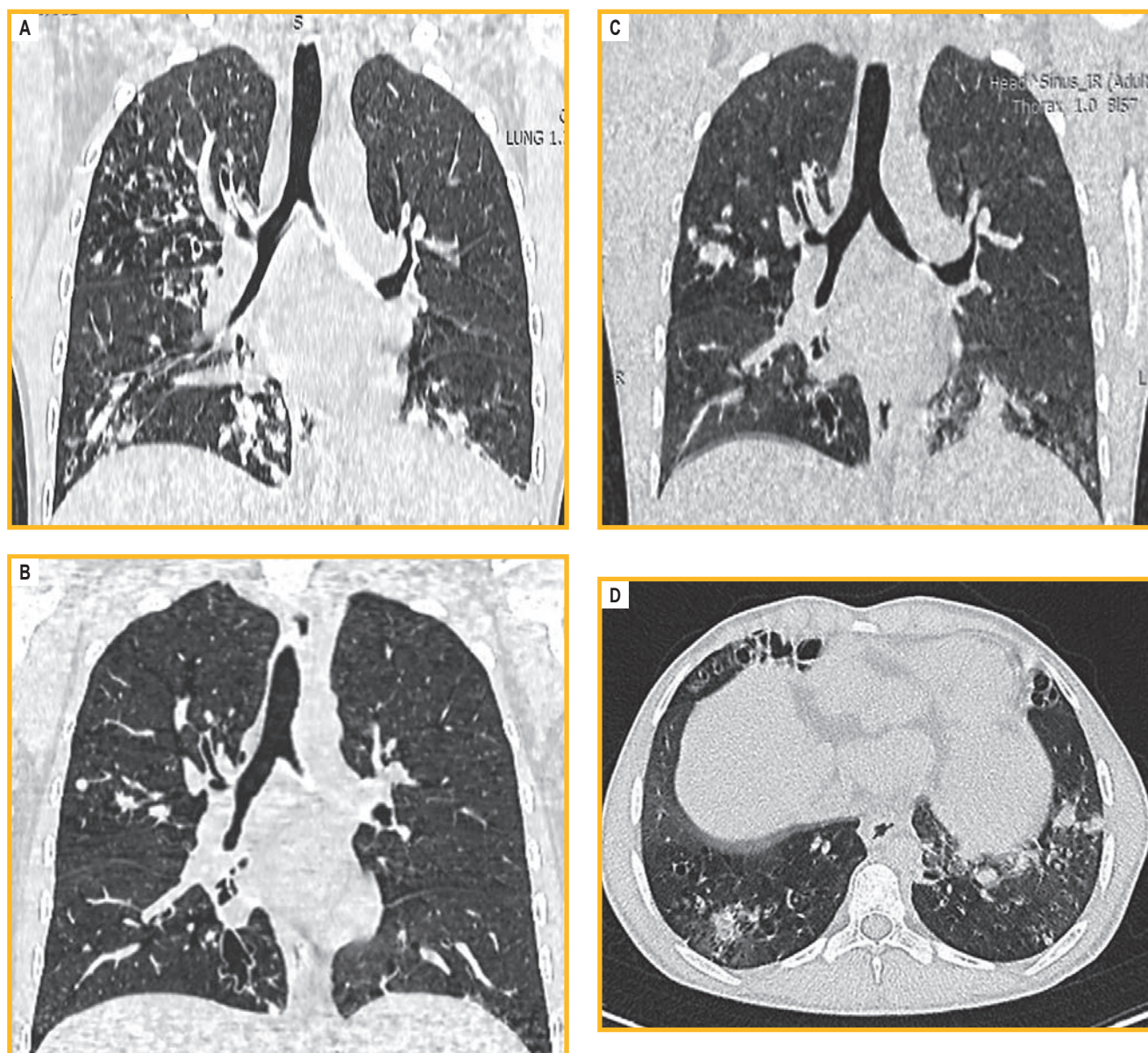


Рис. 1. Компьютерная томография легких пациента П.: А – 2021 г., корональная проекция. С обеих сторон определяются бронхоэктазы, бронхоцеле и бронхогенные очаги, местами сливающиеся в участки консолидации; В – февраль 2024 г., корональная проекция. В сравнении с 2021 г. значительная положительная динамика в виде рассасывания инфильтрации и уменьшения количества очагов; С, D – август 2024 г. (С – корональная, D – аксиальная проекции). В сравнении с результатами компьютерной томографии органов грудной клетки от февраля 2024 г. отмечается отрицательная динамика: инфильтративные изменения в легких с двух сторон, разнокалиберные бронхогенные очаги, местами сливного характера

Figure 1. Computed tomography of the lungs of patient P.: A – 2021, coronal view. Bronchiectasis, bronchocele, and bronchogenic foci are determined on both sides, some of them merging into areas of consolidation; B – February 2024, coronal view. Compared to 2021, there is significant positive change in the form of resorption of infiltration and a decrease in the number of foci; C, D – August 2024 (C – coronal view, D – axial view). Negative changes were noted compared to the results of CT scan of the chest organs from February 2024: infiltrative changes in the lungs on both sides, bronchogenic foci of different sizes, some of a confluent nature

В результате лечения отмечена положительная клиническая (нормализация температуры, кашель стал редким с небольшим количеством мокроты слизистого характера) и лабораторная (нормализация показателей клинического анализа крови, СРБ) динамика, однако сохранялся высев *M. abscessus*.

С 25.11.22 ребенок начал получать таргетную терапию комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (торговое наименование (ТН) «Трикафта»). На фоне проводимого лечения исчезли кашель с мокротой, уменьшились размеры печени и селезенки.

Продолжена АБТ по поводу микобактериоза комбинацией кларитромицин + левофлоксацин.

Повторная консультация в ФГБНУ «ЦНИИТ» Минобрнауки России с результатами рентгенологического (см. рис. 1В) и микробиологического исследований проведена в феврале 2024 г.

С учетом отсутствия клинических проявлений заболевания и положительной рентгенологической динамики решено расценить высев НТМБ как носительство. Рекомендовано динамическое наблюдение без назначения АБП; анализ мокроты на НТМБ и КТ ОГК в конце сентября 2024 г., повторная консультация в ФГБНУ «ЦНИИТ» Минобрнауки России в сентябре 2024 г.

В начале августа 2024 г. отмечено обострение бронхолегочного процесса: подъемы температуры до субфебрильных

цифр, кашель с мокротой. По месту жительства в амбулаторных условиях назначена АБТ — азитромицин + моксифлоксацин. Проведена КТ ОГК (см. рис. 1С, D).

По данным микробиологического исследования образцов мокроты (август 2024 г.) обнаружены КУМ и ДНК НТМБ; методом посева выявлен рост *M. abscessus*; ТЛЧ НТМБ (табл. 2).

На основании анамнеза (перенесенного бронхолегочного заболевания летом 2024 г.), микробиологического и рентгенологического исследований установлен рецидив микобактериоза. Учитывая осложнение в виде тугоухости после предыдущего курса лечения, включение амикацина в схему химиотерапии противопоказано. Назначено лечение: кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки; моксифлоксацин 400 мг в/в 1 раз в сутки № 30, далее — *per os*; бедаквилин (по схеме: первые 2 нед. — 400 мг 1 раз в день, далее — по 200 мг 1 раз в день — понедельник, среда, пятница). Прием бедаквилина осуществляется утром во время завтрака (при приеме препарата натошак биодоступность снижается в 2 раза).

При применении препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (100 / 50 / 75 + 75 мг соответственно) на фоне мощного ингибитора СYP3A (кларитромицин) может потребоваться снижение дозы препарата при повышении трансаминаз (аланинаминотрансфераза — АЛТ, аспартатаминотрансфераза — АСТ). Вначале было решено отменить вечернюю дозу ивакафтора, затем снизить в 2 раза утреннюю дозу, при необходимости назначить ее через день.

Перед назначением бедаквилина проведено кардиологическое обследование (электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование): противопоказаний нет (QTc — 370 мс); контроль ЭКГ через 2 нед., далее — 1 раз в месяц.

Контроль КТ ОГК — через 3 мес., АЛТ, АСТ, билирубин — через 2 нед., затем 1 раз в месяц. При высоких значе-

ниях трансаминаз на фоне снижения дозы элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (100 / 50 / 75 + 75 мг соответственно) — повторная консультация.

В связи с проблемами поставки оригинального препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с начала декабря 2024 г. до февраля 2025 г. пациент получал препарат нерегулярно, далее назначен препарат Трилекс, в этот период отмечены боли в животе, усиление кашля с отхождением слизисто-гнойной мокроты. Клинический анализ крови — показатели в пределах нормы; биохимический анализ крови:

- АЛТ — 90,8 ед. / л;
- АСТ — 82,2 ед. / л;
- СРБ — 9,86 мг / л.

Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастрит.

Клинические симптомы и лабораторные данные были расценены как проявление нежелательных реакций (НР) таргетной терапии и моксифлоксацина.

С целью купирования НР терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор назначен тримедат 200 мг 2 раза в сутки, увеличена доза панкреатина до 350 000 ед. в сутки (получал 300 000 ед. в сутки). НР в виде боли в животе была купирована.

С учетом гепатотоксической реакции (подъем уровня трансаминаз) проведена замена моксифлоксацина на линезолид (600 мг в сутки).

За период изменения схемы химиотерапии (9 мес.) проводилось динамическое наблюдение за течением бронхолегочного воспаления: купировался кашель с мокротой; прибавка массы тела составила 4,9 кг; в клиническом анализе крови показатели в пределах нормы; уровень СРБ снизился с 7,6 мг / л (19.03.25) до 1,1 мг / л (28.08.25); 22.10.25 — 2,5 мг / л, при рентгенологическом исследовании (рис. 2А–D): отмечалась выраженная положительная динамика процесса. С февраля по март 2025 г. повысились показатели спирометрии: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) — с 2,98 л (81 %_{доп.}) до 3,15 л (85 %_{доп.}) соответственно.

При микробиологическом исследовании мокроты от 22.10.25 обнаружены КУМ, ДНК НТМБ; по результатам анализа с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС МГИТ 960 получен рост *M. abscessus*; расширения спектра устойчивости к АБП не отмечено (табл. 2).

Оценка переносимости бедаквилина. За весь период наблюдения величина интервала QTc не превышала 440 мс, что соответствовало возрастной норме и свидетельствовало об отсутствии кардиотоксического действия препарата [19].

Рекомендовано:

- завершить лечение легочного микобактериоза с учетом отсутствия клинических проявлений бронхолегочного заболевания, нормальных показателей клинического анализа крови и СРБ при динамическом наблюдении, стабилизации рентгенологической картины;
- высеив *M. abscessus* расценивать как носительство;
- через 6 мес. провести микробиологическое исследование мокроты на НТМБ;
- в случае появления клинических признаков бронхолегочного заболевания провести КТ ОГК.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Ю. 14 лет (2010 года рождения).

Основное заболевание: МВ, смешанная форма. Хронический бронхолегочный процесс, хронический гнойный обструктивный бронхит, период обострения. Цилиндри-

Таблица 2
Результаты тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium abscessus**

Table 2
Drug susceptibility test results for *Mycobacterium abscessus**

Препарат	Год	
	2024	2025
Амикацин	Ч	Ч
Тобрамицин	У	У
Кларитромицин	Ч	Ч
Имипенем	У	У
Моксифлоксацин	Ч	Ч
Линезолид	Ч	Ч
Меропенем	У	У
Рифабутин	У	У
Бедаквилин**	Ч	Ч

Примечание: Ч — чувствительные; У — устойчивые; * — исследование проводилось методом микроразведения в 96-луночном планшете; интерпретация результатов теста на лекарственную чувствительность нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам [18]; ** — интерпретация результатов чувствительности к препарату бедаквилин [12].

Note: *, The test was conducted using the microdilution in a 96-well plate; interpretation of the results of the antibacterial drug susceptibility test for non-tuberculous mycobacteria [18];

**, interpretation of the results of bedaquiline susceptibility test [12].

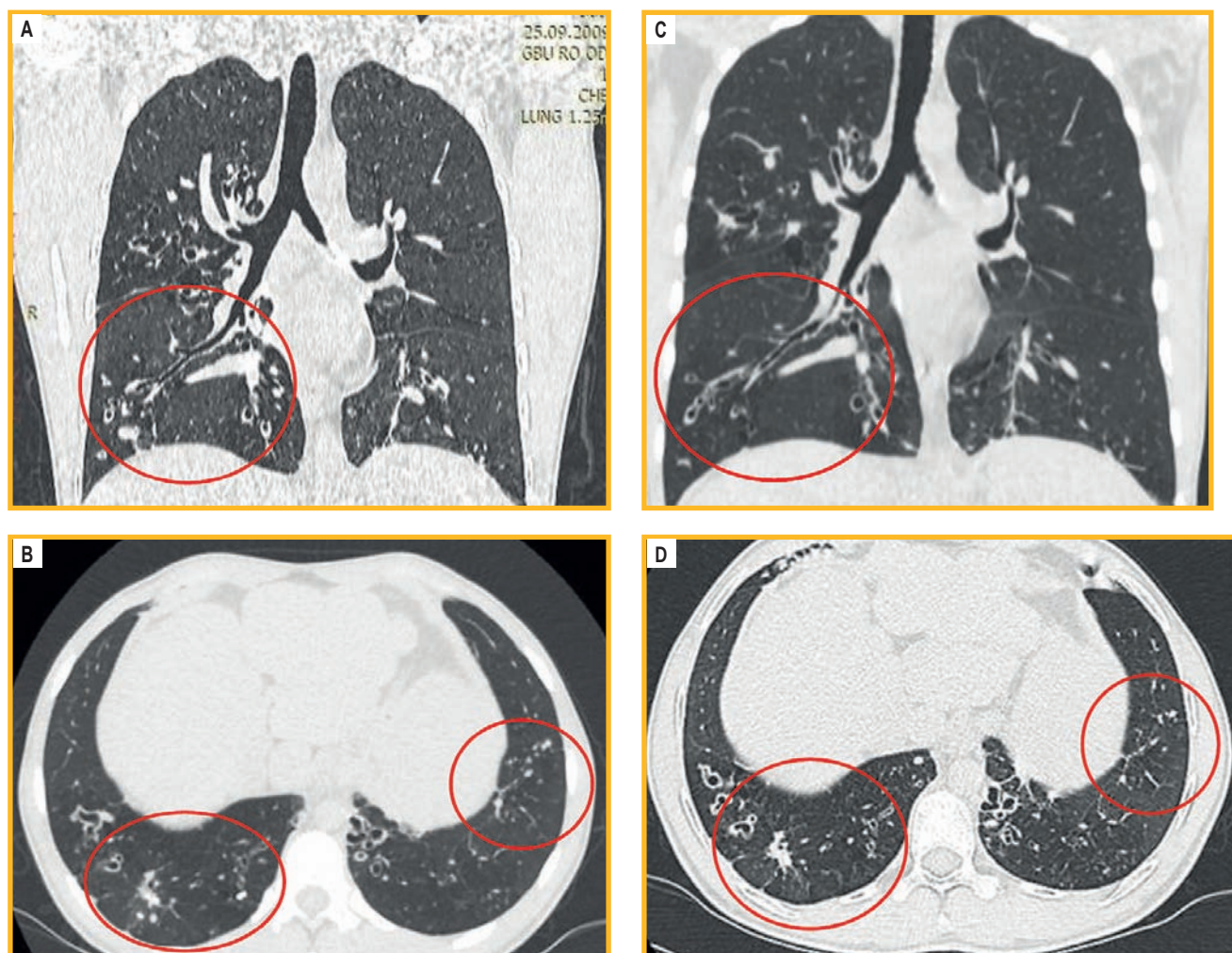


Рис. 2. Компьютерная томография легких пациента П.: А (февраль 2025 г.) – корональная проекция; В (февраль 2025 г.) – аксиальная проекция; С (август 2025 г.) – корональная проекция; D (август 2025 г.) – аксиальная проекция. При динамическом наблюдении при сравнении с результатами компьютерной томографии органов грудной клетки от августа 2024 г. отмечается выраженная положительная динамика: рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких с двух сторон

Figure 2. Computed tomography of the lungs of patient P.: A (February 2025) – coronal view; B (February 2025) – axial view; C (August 2025) – coronal view; D (August 2025) – axial view. Pronounced positive changes compared to the results of computed tomography of the chest organs in August 2024: resorption of infiltrative and focal changes in the lungs on both sides

ческие и мешотчатые бронхоэктазы в С8–10 нижней доли левого легкого. Хронический риносинусит, полипоз носа, период вне обострения. Состояние после синусотомии (июнь 2020 г).

Генетический диагноз: F508del / Q39X.

Микробиологический диагноз: хроническая стафилококковая инфекция, интермиттирующий высев метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA) (последний – в октябре 2018 г). Интермиттирующий высев *Serratia marcescens*.

Анамнез заболевания: с 07.11.22 получал таргетную терапию препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор (ТН Трикафта) до 02.02.25 (с 03.02.25 проведена замена на препарат ТН Трилекс).

Впервые в феврале 2025 г. в рамках проекта «Скрининг микобактериоза легких у пациентов с муковисцидозом» (при поддержке благотворительного фонда «Острова» и «НПФ Синтол») проведено микробиологическое исследование 2 образцов мокроты на НТМБ, по результатам которого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена ДНК *Mycobacterium intracellulare*, получен рост *M. intracellulare* и проведены ТЛЧ к ряду АБП, в т. ч. бедаквилину (табл. 3).

С целью диагностики и определения тактики лечения микобактериоза легких (*M. intracellulare*) проведена заочная консультация в детско-подростковой клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» Минобрнауки России. На момент обращения жалоб пациент не предъявлял. На фоне получения таргетной терапии сохранялся редкий кашель с отхождением мокроты до 2–3 мл в сутки. Общее состояние удовлетворительное. Температура тела – нормальная. Изменения ногтей по типу «часовых стекол», дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Грудная клетка деформирована (увеличен переднезадний размер).

Аускультация легких: дыхание жесткое с обеих сторон, слева по задней поверхности в нижних отделах выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 72 в минуту. Печень и селезенка не увеличены.

Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы; СРБ – 0,4 мг / л.

Показатели функции внешнего дыхания:

- жизненная емкость легких – 4,93 л (90 %_{долж.});
- форсированная жизненная емкость легких – 5,01 л (90 %_{долж.});
- ОФВ₁ – 4,46 л (97 %_{долж.}).

Таблица 3
Результаты тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium intracellulare от 14.02.25**

Table 3
Drug susceptibility test results for *Mycobacterium intracellulare on February 02, 2025**

Препарат	Результат
Амикацин	Ч
Тобрамицин	Ч
Кларитромицин	У
Моксифлоксацин	Ч
Линезолид	Ч
Этионамид	Ч
Рифабутин	Ч
Бедаквилин**	Ч

Примечание: Ч – чувствительные; У – устойчивые; * – исследование проводилось методом микроразведения в 96-луночной планшете; интерпретация результатов нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам [18]; ** – интерпретация результатов чувствительности к препарату бедаквилин [12].

Note: *, the test was conducted using the microdilution in a 96-well plate; interpretation of the results of antibacterial drug susceptibility test for non-tuberculous mycobacteria [18]; **, interpretation of the results of bedaquiline susceptibility test [12].

С учетом клинических проявлений (кашель с отхождением мокроты на фоне таргетной терапии > 2 лет), результатов КТ ОГК (рис. 3А, В) и микробиологического исследования 2 образцов мокроты (методом ПЦР обнаружена ДНК НТМБ и рост *M. intracellulare*), установлен диагноз микобактериоз легких, вызванный *M. intracellulare*.

Назначено лечение: моксифлоксацин 400 мг в/в капельно 1 раз в сутки № 30, далее – перорально линезолид 600 мг в сутки, бедаквилин (по схеме).

Перед назначением бедаквилина проведена ЭКГ. Противопоказаний в виде удлинения интервала QTc не выявлено.

Результаты обследования через 3 мес. терапии: жалоб нет; купирован кашель; в мокроте обнаружены КУМ, ДНК *M. intracellulare*; получен рост *M. intracellulare*.

Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови:

- показатели функции печени – в пределах нормы;
- СРБ – 0,6 мг / л.

При динамическом наблюдении по данным КТ ОГК (см. рис. 3А, В) по сравнению с данными от 19.02.25, отмечается выраженная положительная динамика в виде рассасывания бронхогенных очагов в легких, очищение бронхоэктазов.

Мониторинг переносимости бедаквилина (ЭКГ): QTc – 373 мс.

Также по данным КТ ОГК отмечается выраженная положительная динамика за счет рассасывания бронхогенных очагов в средней доле С7, С10 правого и С4, С10 левого легкого.

С целью решения вопроса о возможности завершения лечения через 6 мес. проведена повторная консультация: жалоб нет; в мокроте обнаружены КУМ, ДНК *M. intracellulare*; по результатам анализа с помощью автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 получен рост культуры *M. intracellulare*.

Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови:

- показатели функции печени – в пределах нормы;
- СРБ – 0,6.

Результаты КТ ОГК представлены на рис. 3С, D.

Мониторинг переносимости бедаквилина (ЭКГ): QTc – 430 мс.

С учетом отсутствия клинических проявлений бронхолегочного заболевания, нормальных показателей клинического анализа крови и СРБ при динамическом наблюдении, положительной рентгенологической динамики со стабилизацией ее картины (сравнение данных от 19.02.25, 30.07.25 и 25.10.25) принято решение о завершении лечения легочного микобактериоза. Высев *M. intracellulare* расценивать как носительство. Через 6 мес. провести контрольное микробиологическое исследование мокроты на НТМБ. В случае появления клинических признаков бронхолегочного заболевания – провести КТ ОГК и повторную консультацию в ФГБНУ «ЦНИИТ» Минобрнауки России.

Обсуждение

Ключевую роль в диагностике и возможности назначения адекватного лечения микобактериоза играют микробиологические исследования диагностического материала на НТМБ. Врачам-клиницистам необходимы результаты, полученные с использованием полного современного арсенала методов выявления НТМБ и определения лекарственной чувствительности, в т. ч. к бедаквилину [20].

Продолжительность лечения микобактериоза определяется динамикой процесса по результатам клинического и рентгенологического исследований. Исчезновение клинических проявлений, положительная рентгенологическая динамика с последующей стабилизацией при проведении повторной КТ ОГК через 3 мес. служит основанием для принятия решения о прекращении лечения, даже в случаях продолжающегося высева НТМБ [9].

По данным клинического наблюдения № 1 микобактериоз в ассоциации с другими патогенами развился у ребенка с тяжелым течением МВ. Длительность лечения с включением бедаквилина составила 12 мес., что сопровождалось положительной клинической, лабораторной и рентгенологической динамикой. Сохраняющееся выделение НТМБ было расценено как носительство. Стоит отметить, что в данном случае течение микобактериоза легких носит рецидивирующий характер, несмотря на то, что ребенок получает терапию CFTR-модулятором элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор с 2022 г.

По данным клинического наблюдения № 2 продемонстрирована возможность проведения короткого курса лечения микобактериоза с включением бедаквилина. В данном случае выраженная положительная динамика была отмечена уже через 3 мес., а лечение завершено через 6 мес. Однако как и в первом клиническом наблюдении, эрадикации НТМБ не отмечено. Следует также обратить внимание на то, что микобактериоз впервые диагностирован у ребенка на фоне приема CFTR-модулятора элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Необходимо помнить о том, что у пациентов с длительным течением микобактериоза требуется повторное проведение ТЛЧ НТМБ (не реже 1 раза в год) в связи с возможным расширением спектра ле-

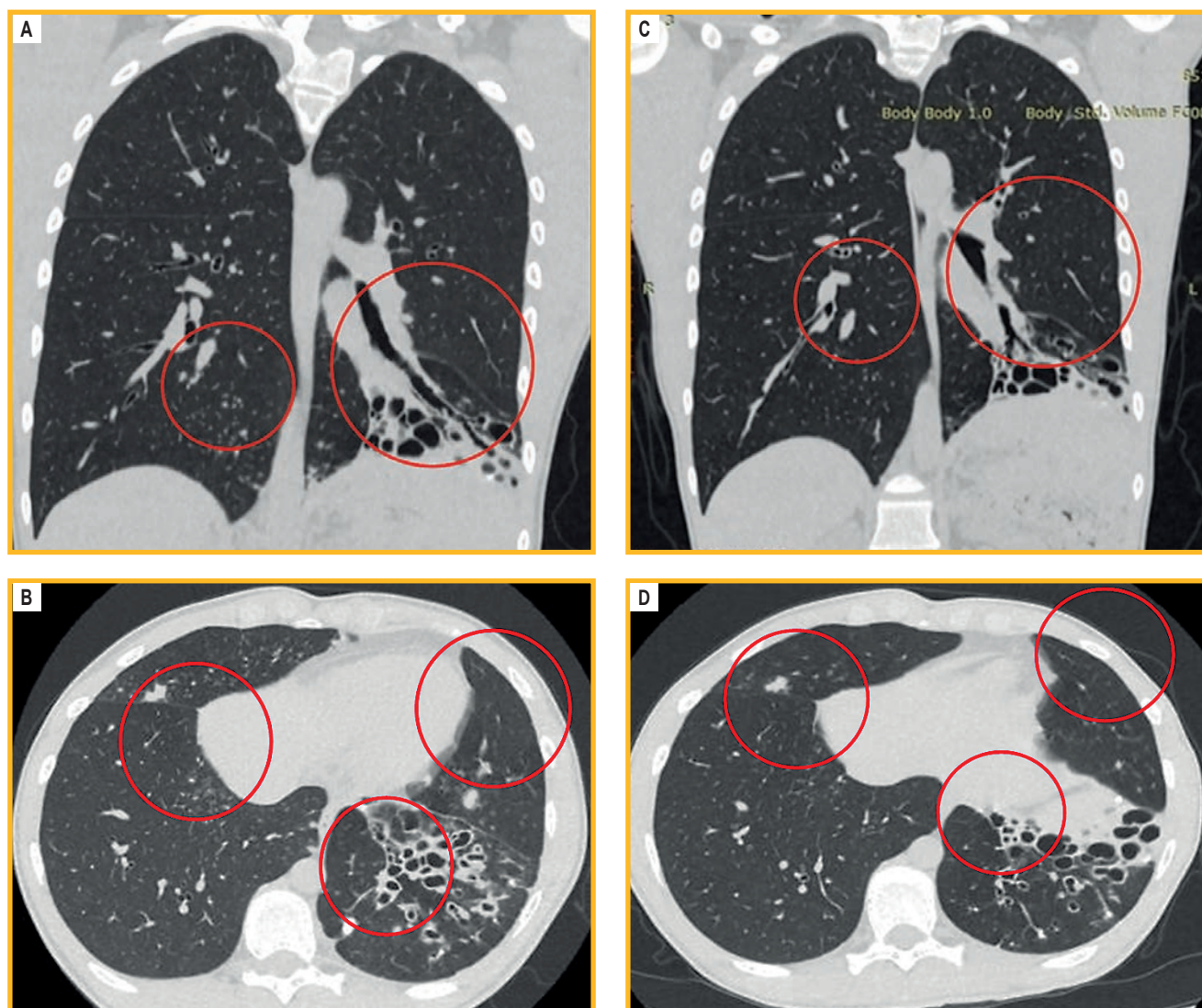


Рис. 3. Компьютерная томография легких пациента Ю.: А – корональная проекция, В – аксиальная проекция (февраль 2025 г.); в С8, С9, С10 левого легкого субтотально определяются бронхоэктазы – как свободные, так и заполненные, просветы бронхов сближены. В средней доле С7, С10 правого и С4, С10 левого легкого определяются многочисленные бронхогенные очаги; С – корональная проекция; D – аксиальная проекция (октябрь 2025 г.). При динамическом наблюдении по сравнению с результатами компьютерной томографии органов грудной клетки от февраля 2025 г. отмечается выраженная положительная динамика: рассасывание бронхогенных очагов в легких

Figure 3. Computed tomography of the lungs of patient Yu.: A – coronal view, B – axial view (February 2025). Both free and filled subtotal bronchiectasis are seen in C8, C9, C10 of the left lung. The lumens of the bronchi are close together. Numerous bronchogenic foci are determined in the middle lobe, C7, C10 of the right and C4, C10 of the left lung; C – coronal view; D – axial view (October 2025). Pronounced positive changes were seen compared to the results of computed tomography of the chest organs in February 2025: resorption of bronchogenic foci in the lungs.

карственной устойчивости возбудителя, что и было отмечено в клиническом наблюдении № 1.

В отличие от многих АБП, пациенты хорошо переносят бедаквилин. В представленных клинических наблюдениях побочных реакций не зафиксировано. Однако с учетом возможной кардиотоксичности в соответствии с клиническими рекомендациями необходимо проводить ЭКГ-мониторинг [15, 16].

Заключение

Первый опыт применения бедаквилина в режимах лечения легочного микобактериоза у детей с МВ свидетельствует о его эффективности по результатам клинического, лабораторного и рентгенологического исследований. Отмечена хорошая переносимость

препарата. Однако применение бедаквилина не привело к ожидаемой эрадикации НТМБ (*M. abscessus* и *M. intracellulare*), что подтверждает необходимость продолжения исследований, а также поиска и внедрения новых препаратов для лечения микобактериоза легких.

Литература

1. Ford T.J., Silcock R.A., Holland S.M. Overview of nontuberculous mycobacterial disease in children. *J. Paediatr. Child Health.* 2021; 57 (1): 15–18. DOI: 10.1111/jpc.15257.
2. Hughes D.A., Bokobza I., Carr S.B. Eradication success for non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (5): 2003636. DOI: 10.1183/13993003.03636-2020.
3. Wiesel V., Aviram M., Mei-Zahav M. et al. Eradication of nontuberculous mycobacteria in people with cystic fibrosis treated with

- elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 41–49. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.05.003.
4. Ricotta E.E., Prevots D.R., Olivier K.N. CFTR modulator use and risk of nontuberculous mycobacteria positivity in cystic fibrosis, 2011–2018. *ERJ Open. Res.* 2022; 8 (2): 00724–02021. DOI: 10.1183/23120541.00724-2021.
 5. Флото Р.А., Оливьер К.Н., Сайман Л. и др. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. СПб: Благотворительный фонд «Острова»; 2017. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2017/Konsens-netub-bakter.pdf>
 6. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. 2020. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
 7. Nick J.A., Pohl K., Martiniano S.L. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis: to treat or not to treat? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (6): 629–636. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000317.
 8. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Кондратьева Е.И., Николаева Е.Д. Опыт персонализированного подхода к лечению микобактериоза легких у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17 (3): 141–146. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-141-146.
 9. Veve M.P., Kenney R.M., Aljundi A.M. et al. Multicenter, retrospective cohort study of antimycobacterial treatment-related harms among patients with non-tuberculosis Mycobacterium infections in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025; 69 (4): e0159624. DOI: 10.1128/aac.01596-24.
 10. Jahnke N., Waters V., Ratjen F. et al. Antibiotic treatment for non-tuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2025; 3 (3): CD016039. DOI: 10.1002/14651858.CD016039.
 11. Wiesel V., Aviram M., Mei-Zahav M. et al. Eradication of nontuberculous mycobacteria in people with cystic fibrosis treated with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 23 (1): 41–49. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.05.003.
 12. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е. и др. Чувствительность к бекваквину нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих на территории России. *Вестник РГМУ.* 2025; (5): 86–90. DOI: 10.24075/vrgmu.2025.054.
 13. Регистр лекарственных средств России. Указатель действующих веществ. Бекваквин. Доступно на: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bekavilin-3187>
 14. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (Suppl. 1): 55–68. DOI: 10.1002/ppul.24939.
 15. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2025. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Дата обращения: 12.01.26].
 16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Туберкулез у детей. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/507_3
 17. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
 18. CLSI M24. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd Edn. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standart Institute; 2018. Available at: <https://clsi.org/shop/standards/m24/>
 19. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И. и др. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М; 2018. Доступно на: https://www.researchgate.net/publication/324601056_NORMATIVNYE_PARAMETRY_EKG_U_DETEJ_Metodiceskie_rekomendacii
 20. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., ред. Руководство по этиологической диагностике туберкулеза и микобактериоза. М.: Центр полиграфических услуг «Радуга»; 2025.

Поступила: 13.01.26
Принята к печати: 20.02.26

References

1. Ford T.J., Silcock R.A., Holland S.M. Overview of nontuberculous mycobacterial disease in children. *J. Paediatr. Child Health.* 2021; 57 (1): 15–18. DOI: 10.1111/jpc.15257.
2. Hughes D.A., Bokobza L., Carr S.B. Eradication success for non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (5): 2003636. DOI: 10.1183/13993003.03636-2020.
3. Wiesel V., Aviram M., Mei-Zahav M. et al. Eradication of nontuberculous mycobacteria in people with cystic fibrosis treated with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2024; 23 (1): 41–49. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.05.003.
4. Ricotta E.E., Prevots D.R., Olivier K.N. CFTR modulator use and risk of nontuberculous mycobacteria positivity in cystic fibrosis, 2011–2018. *ERJ Open. Res.* 2022; 8 (2): 00724–02021. DOI: 10.1183/23120541.00724-2021.
5. Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L. et al. [US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis]. Saint-Petersburg: Blagotvoritel'nyy fond "Ostrova"; 2017. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2017/Konsens-netub-bakter.pdf> (in Russian).
6. Daley C.L., Iaccarino J.M., Lange C. et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. 2020. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2000535. DOI: 10.1183/13993003.00535-2020.
7. Nick J.A., Pohl K., Martiniano S.L. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis: to treat or not to treat? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016; 22 (6): 629–636. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000317.
8. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Kondratyeva E.I., Nikolaeva E.D. [Tailored approach to the treatment of pulmonary mycobacteriosis in patients with cystic fibrosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17 (3): 141–146. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-141-146 (in Russian).
9. Veve M.P., Kenney R.M., Aljundi A.M. et al. Multicenter, retrospective cohort study of antimycobacterial treatment-related harms among patients with non-tuberculosis Mycobacterium infections in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025; 69 (4): e0159624. DOI: 10.1128/aac.01596-24.
10. Jahnke N., Waters V., Ratjen F. et al. Antibiotic treatment for non-tuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2025; 3 (3): CD016039. DOI: 10.1002/14651858.CD016039.
11. Wiesel V., Aviram M., Mei-Zahav M. et al. Eradication of nontuberculous mycobacteria in people with cystic fibrosis treated with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: a multicenter cohort study. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 23 (1): 41–49. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.05.003.
12. Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E. et al. [Susceptibility of the nontuberculous mycobacteria circulating in Russia to bedaquiline]. *Vestnik RGMU.* 2025; (5): 86–90. DOI: 10.24075/vrgmu.2025.054 (in Russian).
13. Register of Medicines of Russia. [Index of Active Ingredients. Bedaquiline]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bekavilin-3187> (in Russian).
14. Laudone T.W., Garner L., Kam C.W. et al. Novel therapies for treatment of resistant and refractory nontuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56 (Suppl. 1): 55–68. DOI: 10.1002/ppul.24939.
15. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis (mucoviscidosis)]. 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372_3 [Accessed: January 12, 2026] (in Russian).
16. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Tuberculosis in children]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/507_3 (in Russian).
17. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
18. CLSI M24. Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. 3rd Edn. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standart Institute; 2018. Available at: <https://clsi.org/shop/standards/m24/>

19. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I. et al. [Normative ECG parameters in children. Guidelines]. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Available at: https://www.researchgate.net/publication/324601056_NORMATIVNYE_PARAMETRY_EKG_U_DETEJ_Metodiceskie_rekomendacii (in Russian).
20. Ergeshov A.E., Chernousova L.N., eds. [Guide to the etiological diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis]. Moscow: Tsentr poligraficheskikh uslug "Raduga"; 2025 (in Russian).

Received: January 13, 2026

Accepted for publication: February 20, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Панова Людмила Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-05; e-mail: detstvociit@mail.ru (SPIN-код: 7272-1597; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2417-8295>)

Lyudmila V. Panova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Child and Adolescent Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-05; e-mail: detstvociit@mail.ru (SPIN-code: 7272-1597; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2417-8295>)

Овсянкина Елена Сергеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник руководитель детско-подросткового отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-05; e-mail: sedletsky@mail.ru (SPIN-код: 2046-2782; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0460-7585>)

Elena S. Ovsyankina, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Head of Child and Adolescent Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-05; e-mail: sedletsky@mail.ru (SPIN-code: 2046-2782; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0460-7585>)

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.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Петракова Ирина Юрьевна — к. м. н., заведующая младшим детским отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

тел.: (499) 785-90-27; e-mail: detstvociit2015@yandex.ru (SPIN-код: 4096-9151; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5644-0687>)

Irina Yu. Petrakova, Candidate of Medicine, Head of the Junior Children's Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-27; e-mail: detstvociit2015@yandex.ru (SPIN-code: 4096-9151; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5644-0687>)

Смирнова Татьяна Геннадьевна — к. м. н., руководитель отдела микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-91; e-mail: s_tatka@mail.ru (SPIN-код: 4609-2105; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2886-1745>)

Tatiana G. Smirnova, Candidate of Medicine, Head of the Microbiology Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-91; e-mail: s_tatka@mail.ru (SPIN-code: 4609-2105; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2886-1745>)

Ларионова Елена Евгеньевна — к. м. н., заведующая лабораторией микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 785-90-91; e-mail: e.larionova@ctri.ru (SPIN-код: 5415-6083; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>)

Elena E. Larionova, Candidate of Medicine, Head of the Microbiology Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 785-90-91; e-mail: e.larionova@ctri.ru (SPIN-code: 5415-6083; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6032-175X>)

Харахашян Лариса Егизиевна — врач-педиатр, заведующая инфекционным отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Larisa E. Kharakhashyan, Pediatrician, Head of the Infectious Diseases Department, State Budgetary Institution of the Rostov Region "Regional Children's Clinical Hospital"; tel.: (863) 222-65-03; e-mail: lhara@inbox.ru

Ерзутова Марина Валерьевна — к. м. н., врач-педиатр педиатрического отделения № 2 Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-код: 6832-3340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Marina V. Erzutova, Candidate of Medicine, Pediatrician, Pediatric Department No.2, University Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 422-20-00; e-mail: ermariva@mail.ru (SPIN-code: 6832-3340; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-2412>)

Участие авторов

Панова Л.В. — консультирование детей, концепция статьи, поисково-аналитическая работа с литературой, написание текста рукописи, обсуждение, редактирование текста рукописи

Овсянкина Е.С. — консультирование детей, концепция статьи, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи

Кондратьева Е.И. — консультирование детей, концепция статьи, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи

Петракова И.Ю. — консультирование детей, описание КТ-снимков

Смирнова Т.Г. — проведение микробиологического исследования диагностического материала, написание текста рукописи, редактирование текста рукописи

Ларионова Е.Е. — проведение микробиологического исследования диагностического материала, редактирование текста рукописи

Харахашян Л.Е. — наблюдение ребенка из описываемого первого клинического случая

Ерзутова М.В. — наблюдение ребенка из описываемого второго клинического случая

Все авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации, подтвердили согласие и несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Panova L.V. — consulting the children, article concept, literature review, manuscript writing, discussion, manuscript editing

Ovsyankina E.S. — consulting the children, article concept, manuscript writing, manuscript editing

Kondratyeva E.I. — consulting the children, article concept, manuscript writing, manuscript editing

Petrakova I.Yu. — consulting the children, CT scan description

Smirnova T.G. — microbiological examination of diagnostic material, manuscript writing, manuscript editing

Larionova E.E. — microbiological examination of diagnostic material, manuscript editing

Kharakhashyan L.E. — follow-up of the first child

Erzutova M.V. — follow-up of the second child

All authors read and approved the final version prior to publication, provided consent, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Синдром Берта–Хогг–Дюбе: серия случаев

Ю.Л.Мельяновская¹✉, Е.И.Кондратьева¹, В.И.Елагина¹, Д.С.Михайленко¹, Н.О.Крюкова^{2,3},
В.Д.Золотницyna¹, В.В.Данилов³, Д.Г.Солдатов²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

Резюме

Семейный спонтанный пневмоторакс (СП) — это редкое генетическое заболевание легких, характеризующееся одно- или двусторонним накоплением воздуха в плевральной полости у лиц с отягощенным семейным анамнезом и без сопутствующих заболеваний легких или предшествующих травм грудной клетки. Одна из самых распространенных причин СП — синдром Берта–Хогг–Дюбе (СБХД). Целью данной работы явилась демонстрация клинических случаев СП, вызванного генетическими вариантами в гене *FLCN*, и необходимости проведения ДНК-диагностики. **Результаты.** Продемонстрированы 3 клинических наблюдения за пациентами разных пола, возраста и анамнеза, обратившимися в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с целью подтверждения диагноза СБХД. У всех пациентов исключено изменение уровня α_1 -антитрипсина, рентгенологически выявлен пневмоторакс. Несмотря на широкое разнообразие клинической картины у пациентов и их родственников, у всех был заподозрен диагноз СБХД, а в дальнейшем подтверждено наличие патогенного варианта в гене *FLCN*. Двоим пациентам оказана хирургическая помощь по поводу пневмоторакса, у 1 пациента выявлен рак почки, еще у 1 — кожные изменения по типу фиброфолликулом. Всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение, родственникам — дообследование. **Заключение.** Принимая во внимание факт, что СП может быть первым симптомом сложного мультисистемного генетического заболевания, о данной патологии должны быть осведомлены врачи различных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, спонтанный пневмоторакс, ген *FLCN*, синдром Берта–Хогг–Дюбе.

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».

Этическая экспертиза. Участники исследования или их законные представители (при возрасте участников моложе 15 лет) подписали информированное добровольное согласие.

© Мельяновская Ю.Л. и соавт., 2026

Для цитирования: Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Елагина В.И., Михайленко Д.С., Крюкова Н.О., Золотницyna В.Д., Данилов В.В., Солдатов Д.Г. Синдром Берта–Хогг–Дюбе: серия случаев. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 305–314. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-305-314

Birt – Hogg – Dube syndrome: a case series

Yuliya L. Melyanovskaya¹✉, Elena I. Kondratyeva¹, Valeria I. Elagina¹, Dmitry S. Mikhaylenko¹,
Nadezhda O. Kryukova^{2,3}, Violetta D. Zolotnitsyna¹, Vitaly V. Danilov³, Dmitry G. Soldatov²

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² 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, build. 6, Moscow, 117513, Russia

³ 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

Abstract

Familial spontaneous pneumothorax (SP) is a rare genetic lung disorder characterized by unilateral or bilateral accumulation of air in the pleural space in patients with a positive family history and no underlying lung disease or prior chest trauma. One of the most common causes of SP is Birt – Hogg – Dube syndrome (BHDS). The aim of this study was to demonstrate clinical cases of spontaneous pneumothorax caused by genetic variants in the *FLCN* gene and the need for DNA testing. **Results.** We presented three clinical cases of patients of different genders, ages, and medical histories who contacted our tertiary center to confirm the diagnosis. All patients had no evidence of altered alpha-1 antitrypsin levels, and their radiographic findings revealed pneumothorax. Despite the wide variety of clinical presentations among patients and their relatives, the diagnosis of BHDS was suspected and the pathogenic variant in the *FLCN* gene was subsequently confirmed in all of them. Two patients underwent surgery for pneumothorax. One patient was diagnosed with kidney cancer, one had fibrofolliculoma-like skin lesions. All patients were recommended dynamic follow-up, and their relatives were recommended further examination. **Conclusion.** Since pneumothorax may be the first symptom of a complex

multisystem genetic disease, specialists of various specialties should be aware of this disorder at all stages of medical care.

Key words: interstitial lung diseases, spontaneous pneumothorax, *FLCN* gene, Birt – Hogg – Dubé syndrome.

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

Funding. The research was carried out within the state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

Ethical review. The study participants or their legal representatives (if the participants were less than 15 years old) signed an informed voluntary consent.

© Melyanovskaya Yu.L. et al., 2026

For citation: Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Elagina V.I., Mikhaylenko D.S., Kryukova N.O., Zolotnitsyna V.D., Danilov V.V., Soldatov D.G. Birt – Hogg – Dube syndrome: a case series. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 305–314 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-305-314

Согласно базе данных *Orphanet*, семейный спонтанный пневмоторакс (СП) — это редкое генетическое заболевание легких, характеризующееся одно- или двусторонним накоплением воздуха в плевральной полости у лиц с отягощенным семейным анамнезом и без сопутствующих заболеваний легких или предшествующих травм грудной клетки. Как правило, у пациентов наблюдается одышка, которая сопровождается острым началом острой и постоянной плевритической боли различной интенсивности (которая может проходить в течение 24 ч, даже если пневмоторакс все еще присутствует). Могут наблюдаться рефлекторная тахикардия и / или нарушения дыхания или кровообращения.

Семейный СП — это генетическое заболевание, вызывающее внезапный коллапс легкого без явного повреждения. Эпизоды могут повторяться в течение жизни, а их характер может варьироваться в зависимости от возраста и семейного анамнеза [1].

Лечение обычно включает в себя кислородную терапию, пункционную аспирацию или установку дренажной трубки в грудную клетку, по показаниям — хирургическое вмешательство, такое как плевродез, для предотвращения будущих коллапсов. Большинство людей выздоравливают при своевременном лечении, но тяжелые или нелеченные приступы могут быть опасны.

Семейный СП часто передается потомкам из-за наследственных изменений, повышающих вероятность образования небольших воздушных кист в легких, которые могут разорваться [2]. Генетические причины семейного СП чаще всего связаны с моногенными заболеваниями, влияющими на соединительную ткань или развитие легочных кист, например, синдром Берта–Хогг–Дюбе (СБХД), синдром Марфана или синдром Элерса–Данло. При многих заболеваниях наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования, поэтому у каждого ребенка есть 50%-ный шанс унаследовать изменение, но вероятность развития пневмоторакса может сильно различаться. Наличие мутации в геноме не гарантирует появления заболевания.

Первичные СП в большинстве случаев (88–90 %) возникают без семейного анамнеза [3, 4].

Генетическое исследование когорт пациентов со спорадическим пневмотораксом были сосредоточены в первую очередь на изучении гена *FLCN*, ответственного за развитие СБХД. Фенотип СБХД включает в себя кисты легких и пневмоторакс в дополнение к раку почек и кожным проявлениям. По данным

ряда исследований показано, что некоторые варианты гена *FLCN* могут приводить к фенотипу, характерному только для поражения легких. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные синдрому [5–7].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) СБХД соответствует коду Q87 «Другие уточненные синдромы врожденных аномалий (пороков развития), затрагивающих несколько систем» (согласно классификации Европейского респираторного общества по СБХД) [8] или «Интерстициальное заболевание легких, связанное с геном *FLCN*» [9].

Целью работы явилась демонстрация клинических случаев СП, вызванного генетическими вариантами в гене *FLCN*, и необходимости проведения ДНК-диагностики.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка И. А. 40 лет (1985 года рождения) обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические резкие боли в правой половине грудной клетки. Выполнена рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой выявлен правосторонний тотальный пневмоторакс. При госпитализации в хирургическое отделение проведено дренирование правой плевральной полости, выписана с улучшением.

Через 1 нед. пациентка отметила ухудшение состояния. По данным РГ ОГК установлен повторный правосторонний тотальный пневмоторакс. Госпитализирована в стационар, где выполнено дренирование правой плевральной полости. Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в следующем объеме: торакотомия справа, иссечение булл, перевязка булл, плевроэктомия, санация и дренирование плевральной полости.

По данным патологоанатомического исследования биопсийного материала: кусочки ткани легкого со стенками хронической эмфизематозной буллы и плевры с неравномерным кровенаполнением.

При плановом осмотре через 2 мес. после госпитализации по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК:

- состояние после оперативного вмешательства;
- массивные фиброзные изменения в правом легком;
- в обоих легких полисегментарно определяются тонкостенные воздушные кисты до 23 × 17 мм (парамедиастинально — в S7–10 правого легкого, 40 × 25 мм парамедиастинально — в S10 левого легкого).

По результатам МСКТ консультирована торакальным хирургом: учитывая наличие кист в левом легком, у паци-

ентки имеется высокий риск развития СП слева. Рекомендована госпитализация в отделение торакальной хирургии для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Из анамнеза:

- табакокурение в течение 24 лет 5 сигарет в сутки (индекс курения — 6 пачко-лет);
- неоднократное удаление родинок на коже лица, рук (результат гистологического исследования не представлен).

Гинекологический анамнез: 4 беременности, 1 роды, 3 самопроизвольных аборта. Наследственный анамнез не огугощен.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы не изменены, обычной окраски, на коже лица, верхней части груди отмечаются высыпания по типу фиброфолликулом (рис. 1). Слизистые оболочки без изменений.

Лимфатические узлы — без изменений. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Сатурация — 97 %. Приглушения перкуторного тона нет. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, ослаблено, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система без патологии, тоны сердца ясные. Артериальное давление — 125 / 90 мм рт. ст. Пульс — 70 в минуту, ритмичный, нормального наполнения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 в минуту. По остальным органам и системам — без патологии.

При обследовании:

- общий и биохимический анализы крови — в пределах возрастной нормы;



Рис. 1. Высыпания по типу фиброфолликулом на коже пациентки
Figure 1. Fibrofolliculoma-type rash on the patient's skin

- уровень α_1 -антитрипсина (ААТ) в крови — 1 188 мг / л (норма — 900—2 000 мг / л). По данным спирометрии:
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — в пределах нормы (3,59 л (94 %_{допж.}));
- легкие нарушения проходимости дыхательных путей:
 - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 2,61 л (83 %_{допж.});
 - ОФВ₁ / ЖЕЛ — 68,68 %;
 - ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 72,75 %;
 - средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅) — 57 %_{допж.};
- проба с бронхолитическим препаратом (Сальбутамол 400 мкг) — положительная (прирост ОФВ₁ — +0,38 л (15 %_{исх.}), ОФВ₁ после бронхолитического препарата — 2,99 л (95 %_{допж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 76,78 %;
- оценка выдыхаемого монооксида азота (NO):
 - тест № 1 — 24 ppb;
 - тест № 2 — 28 ppb;
 - тест № 3 — 23 ppb.

Закключение: умеренное повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, что указывает на умеренно выраженное эозинофильное воспаление.

Эхокардиография (ЭхоКГ):

- визуализация затруднена; исследование проводилось на фоне периодических нарушений ритма (Е_х);
- глобальная и локальная сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) не нарушена (фракция выброса (ФВ) — 62 % по Simpson);
- митральная регургитация 1-й степени;
- трикуспидальная регургитация 1-й степени;
- регургитация на клапане легочной артерии 1-й степени;
- признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии — 27 мм рт. ст.);
- жидкость в плевральных полостях и полости перикарда в диастолу не выявлена;
- камеры сердца не расширены;
- толщина стенок ЛЖ в пределах нормы;
- диастолическая функция миокарда ЛЖ не нарушена.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: патологии не выявлено.

По данным МСКТ ОГК:

- послеоперационные изменения (цепочки металлических швов субплеврально в S4, 6, 8 правого легкого);
- субсегментарные ателектазы в S2, S3 правого легкого;
- минимальный правосторонний плевральный выпот с признаками осумкования — прослойки жидкости паракостально, парамедиастинально толщиной до 15 мм;
- в паренхиме обоих легких — многочисленные разнокалиберные тонкостенные кисты неправильной формы размерами 3—20 мм (в S10 левого легкого).

В сравнении с исследованием от 05.11.21 — увеличение размеров единичных кист (в S10 правого легкого — до 22 × 23 мм, ранее — до 15 × 10 мм) (рис. 2).

С учетом клинко-рентгенологической картины и анамнестических данных обоснована необходимость генетического исследования.

Проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с кистозной болезнью легких, СП, а также другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CD2116243) [10] вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена *FLCN* (chr17:17224049CT>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания (NM_144997.7:

c.490del, p.(Arg164GlyTer13)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке *Genome Aggregation Database* (gnomAD v3.1.2) с аллельной частотой 0,0007 %. При помощи алгоритмов предсказания влияния на сплайсинг *mmsplice*, *squirrels*, *spip* данный вариант оценивается как нейтральный. Большая часть описанных патогенных вариантов в гене *FLCN* приводят к синтезу белка измененной длины. По совокупности сведений данный вариант следует расценивать как патогенный.

Пациентка была выписана домой с улучшением и рекомендацией наблюдения пульмонологом и терапевтом по месту жительства. Рекомендовано также обследовать детей на носительство варианта в гене *FLCN*.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. А. 16 лет (2009 года рождения) консультирована по вопросу уточнения диагноза.

Активных жалоб нет. Родословная наследственной патологии не отягощена.

Родители не состоят в кровном родстве. Есть брат 20 лет, здоров.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне изжоги, тахикардии, угрозы прерывания беременности (3 госпитализации); срочных самостоятельных родов. При рождении длина тела – 50 см, масса тела – 3 430 г, оценка по шкале Апгар – 9 / 9 баллов. Выписана в срок. Раннее развитие по возрасту. Избирательна в еде с рождения, плохой набор массы тела. Занималась спортом, переносимость физических нагрузок хорошая. Кратковременно пробовала курить.

Анамнез заболевания: в возрасте 3 мес. перенесла двусторонний отит. В 9 лет после падения с высоты 2 м получила черепно-мозговую травму, находилась в реанимации (последствия травмы – кратковременная потеря памяти).

В связи с выявленным у бабушки туберкулеза (правое легкое, *Mycobacterium tuberculosis* – отрицательно) в августе 2023 г. у всех членов семьи выполнена контрольная флюорография, по данным которой у пациентки были выявлены патологические изменения – признаки бронхоэктатических и пневмофиброзных изменений в верхней доле слева.

В связи с выявленными изменениями было решено провести МСКТ ОГК, по данным которой обнаружены линейный плевропневмофиброз и многочисленные буллы верхней доли левого легкого (рис. 3).



Рис. 2. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациентки И. А.

Figure 2. Results of multi-slice computed tomography of the patient I. A.



Рис. 3. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациента А. А.

Figure 3. Results of multi-slice computed tomography of patient A. A.

При дообследовании:

- общий анализ крови однократно — эозинофилия (17 %);
- уровень общего IgE — 819 МЕ / мл
- специфические IgE не выявлены
- спирометрия — показатели в пределах возрастной нормы.

Консультация специалиста: активных жалоб не предъявляет. Состояние средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Кашля и одышки в покое не отмечено. Носовое дыхание не затруднено. Форма грудной клетки цилиндрическая, дыхание в легких проводится во все отделы, хрипов нет, равномерно ослаблено. По остальным органам и системам — без патологии. Рост — 152 см (10 %), масса тела — 39,5 кг (7 %). ЧСС — 64 ударов в минуту, сатурация — 97 %.

По результатам обследования:

- ОАК — без патологических изменений;
- биохимический анализ крови: IgE — 164,3 МЕ / мл (норма $\leq 83,3$ МЕ / мл), остальные показатели в пределах нормы;
- аллерготесты на смесь трав, плесневых аллергенов, аллергенов деревьев, сорных трав — отрицательные;
- панкреатическая эластаза-1 в кале > 500 мкг / г кала (норма);
- ААТ — 1,4 г / л (норма — 0,9–2,0 г / л);
- УЗИ органов брюшной полости:
- реактивные изменения поджелудочной железы;
- повышение подвижности правой почки.

РГ придаточных пазух носа: искривление носовой перегородки.

РГ ОГК: признаки бронхоэктатических и пневмофиброзных изменений в верхней доле слева, бронхита.

Спирометрия:

- ЖЕЛ — 106 %;
- ФЖЕЛ — 102 %;
- ОФВ₁ — 117 %;
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 92 %;
- мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) — 119 %, МОС₇₅ — 108 %.

Заключение гастроэнтеролога: хроническая белково-энергетическая недостаточность легкой степени. Убедительных данных за наличие патологии органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время нет.

После анализа собранного анамнеза, клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований заподозрен СБХД (МКБ-10 — Q87) (согласно классификации Европейского респираторного общества по СБХД) [8].

Проведено генетическое исследование: методом секвенирования по Сэнгеру проведено исследование кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей гена *FLCN* (NM_144997), мутации в котором приводят к развитию СБХД. В результате анализа экзона 7 гена *FLCN* выявлен вариант неопределенного значения с.715C>T (p.Arg239Cys) в гетерозиготном состоянии.

По данным сегрегационного анализа подтверждено наличие ранее выявленного варианта с.715C>T у матери (требуются дополнительные функциональные исследования).

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Р. А. 50 лет (1975 года рождения) консультирован по вопросу уточнения диагноза.

Из анамнеза: в 2014 г. в связи с длительным кашлем проведена компьютерная томография (КТ) ОГК: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, на всем протяжении легких — множественные зоны центрилобулярной и в значительной степени парасептальной эмфиземы с формированием тонкостенных кист максимальным диаметром в языковых сегментах левого легкого до 54,5 × 56,9 мм.

В марте 2015 г. госпитализирован в стационар с жалобами на одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки. Выполнена РГ ОГК: правосторонний пневмоторакс; проведено дренирование плевральной полости с положительным эффектом, рентгенологически пневмоторакс сохранялся, выявлена кистозная трансформация.

Выполнено оперативное вмешательство — атипичная резекция булл средней доли справа, плевродез. Через 9 мес. (в ноябре 2015 г.) повторно госпитализирован в стационар в плановом порядке, проведена атипичная резекция булл верхней доли слева, плевродез.

Контрольная КТ ОГК: левое легкое — в полном объеме, правое уменьшено — состояние после атипичной резекции средней доли. В обоих легких сохраняются рассеянные кисты (максимальные размеры — до 52 × 58 мм). Субплеврально в S9 — участок уплотнения легочной паренхимы. Бронхи визуализируются как обычные. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Свободной жидкости в задних синусах не определяется.

В 2022 г. пациент вновь госпитализирован с жалобами на одышку при физической нагрузке, боль в правой половине грудной клетки.

По данным КТ ОГК: в правой плевральной полости определяется газ (толщина слоя — 185 мм), субтотально коллабирована паренхима правого легкого. Полисегментарно в левом легком и воздушных отделах правого легкого определяются множественные тонкостенные кисты до 20 мм. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхи визуализируются как обычные. Выражена эпикардальная жировая клетчатка (толщина слоя — до 8,5 мм). В стенках аорты — кальцинированные бляшки. На исследуемом уровне, деформируя контур левой почки, определяется образование плотностью до 28–51 НУ, размерами 44 × 42 мм. В теле правого надпочечника определяется очаговое образование плотностью 1 НУ, до 9 мм диаметром; картина характерна для гистиоцитоза X (?) (рис. 4).

ЭхоКГ: гипертрофия миокарда ЛЖ. Аортальная регургитация. ФВ — 55 %. Проведена резекция булл справа.

В июле 2023 г. в связи с жалобами на затрудненное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, частые позывы к мочеиспусканию в течение 1 мес. обратился к урологу по месту жительства.

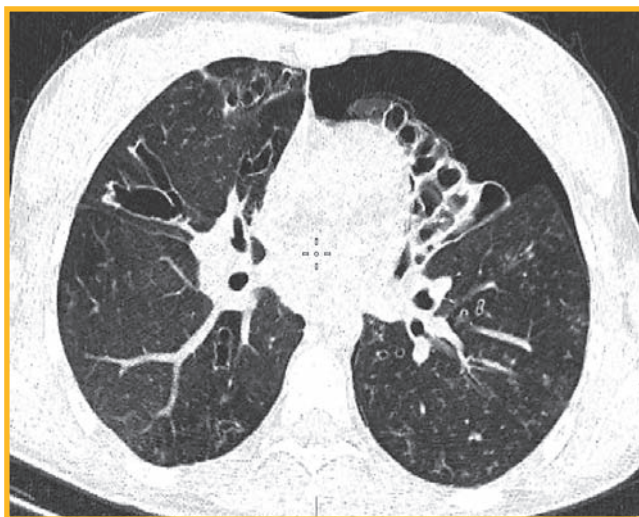


Рис. 4. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии пациента Р. А.

Figure 4. Results of multi-slice computed tomography of patient R. A.

По результатам КТ почек с контрастом — картина образования в левой почке (вероятно, почечноклеточный рак). Оценка по шкале RENAL — 9 «а» баллов. Гепатомегалия, мелкие кисты правой доли печени, атеросклероз, дегенеративно-дистрофические изменения. Проведена роботическая резекция почки, селективная эмболизация опухолевых сосудов. По гистологическим данным в резецированной почке — хромофобная карцинома почки, опухоль ограничена тканью почки pT1, T1AN0M0. Пациент консультирован генетиком: рекомендовано определение уровня ААТ с последующей повторной консультацией генетика по результатам дообследования.

Лабораторно: уровень ААТ — в пределах нормы.

Семейный анамнез отягощен: у отца примерно в 33–34 года — СП, умер в 43 года от сердечной недостаточности. У родного брата (45 лет) — 3 эпизода СП (резекция правого легкого). Есть дочь (22 года), на данный момент клинически здорова (рис. 5).

По результатам дообследований повторно консультирован генетиком: согласно рекомендациями Европейского консорциума СБХД (2009) установлен диагноз СБХД (клинически). Решено провести генетический анализ. Методом секвенирования по Сэнгеру проведено исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* (NM_144997). В результате исследования определен патогенный вариант с.499C>T (p.Gln167*) в экзоне 6 гена *FLCN* в гетерозиготном состоянии.

У дочери подтверждено носительство варианта с.499C>T (p.Gln167*) в гене *FLCN*, рекомендованы КТ легких и УЗИ почек и динамическое наблюдение.

Обсуждение

СБХД — наиболее распространенная моногенная причина пневмоторакса. По данным крупных генетических реестров (Биобанк Великобритании (UKB), проект «100 000 геномов», *East London Genes & Health*; $n > 550\,000$) продемонстрировано, что частота клинически подтвержденных вариантов с потерей функции *FLCN* составляет от 1 : 2 710 до 4 190. Хотя риск развития пневмоторакса в течение жизни у носителей мутации *FLCN* по данным UKB и в клинической когорте СБХД был значительным (28,4 и 37,3 % соот-

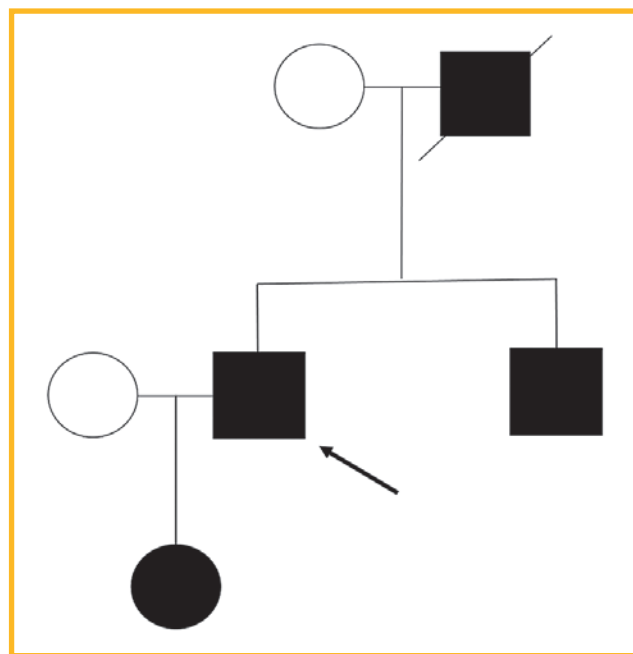


Рис. 5. Генеалогическое древо пациента Р. А.

Figure 5. Genealogical tree of the patient R. A.

ветственно у пациентов в возрасте до 65 лет), риск развития рака почки в течение жизни был значительно ниже у пациентов UKB, чем у пациентов клинической когорты СБХД (1 % vs 32,1 %) [11].

Точная распространенность СБХД неясна. Широко цитируется показатель 1 на 200 000 [12, 13], но это состояние обычно считается недостаточно диагностируемым, а по данным крупномасштабных геномных исследований невыбранных клинических популяций предполагается, что распространенность вариантов потери функции *FLCN* примерно в 40 раз выше [14].

Пневмоторакс обычно является признаком мультисистемного генетического синдрома. Эти синдромы можно разделить на 3 механистических класса [15]:

- возникающие в результате мутаций в генах-супрессорах опухолей;

- заболевания соединительной ткани;
- хронические, в т. ч. наследственные заболевания, при которых нарушается нормальная архитектура легких.

Учитывая, что эти синдромы имеют серьезные, часто предотвратимые осложнения, крайне важно установить правильный диагноз, когда пневмоторакс является первым проявлением.

По данным описанных клинических наблюдений выявлены варианты в гене *FLCN*. Варианты в гене *FLCN* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с СБХД (OMIM: 135150), *pneumothorax, primary spontaneous* (OMIM: 173600). Соматические варианты в гене *FLCN* описаны у пациентов с раком толстой кишки (OMIM: 114500), хромофобной почечнопочечной карциномой (OMIM: 144700).

Полный фенотип СБХД включает в себя поражения кожи, рак почек, кисты легких и пневмоторакс [13]. Характерной чертой является неполная и зависящая от возраста пенетрантность признаков [16]. У представленных пациентов не выявлено всех признаков заболевания до первого пневмоторакса. К кожным проявлениям относятся фиброфолликуломы (гамартумы волосяных фолликулов) и триходискомы (опухоли волосяного диска) [13], которые были выявлены только у пациентки, представленной в клиническом наблюдении № 1. Эти поражения клинически идентичны, проявляются в виде небольших куполообразных папул, обычно на лице, шее, груди, спине и руках. Также часто наблюдаются кожные папилломы.

Подтипы рака почек при СБХД включают в себя гибридные онкоцитарные / хромофобные опухоли, хромофобные карциномы, светлоклеточные карциномы, онкоцитомы и папиллярные почечнопочечные карциномы [17]. Скрининг опухолей почек с помощью визуализации является ключевым вмешательством при СБХД, однако до настоящего времени нет единого мнения относительно оптимального метода (например, магнитно-резонансная томография, контрастная КТ, УЗИ) или времени проведения визуализации (т. е. самый ранний возраст, интервал между исследованиями), хотя были предложены алгоритмы [13, 18]. Рак почки выявлен только у пациента, представленного в клиническом наблюдении № 3.

Кисты легких при синдроме СБХД обычно неправильной формы, разного размера, преобладают в нижней медиальной зоне легких [19, 20]. Они различаются по количеству и размеру, большинство из них имеют несферическую форму [19]. Легочные кисты при СБХД имеют пенетрантность от 83 до 100 % [16, 20–23] и обнаруживаются у 10 % здоровых членов семей пациентов с СБХД [20]. Кисты при СБХД обычно бессимптомны, показатели спирометрии, как правило, в норме.

Распространенность пневмоторакса при СБХД составляет от 22 до 41 % [16, 20–23]. Пневмоторакс при СБХД обычно возникает в раннем и среднем взрослом возрасте [23], но может поражать и детей [24, 25]. Он может быть первым проявлением СБХД [26], как и было у пациентов в представленных клинических

наблюдениях. Часто он рецидивирует (40–75 %) [21, 23]. У 2 взрослых пациентов наблюдалось рецидивирование пневмоторакса.

Среди пациентов с СБХД к факторам риска пневмоторакса относятся семейный анамнез пневмоторакса [22], большие размер и число кист [23], степень поражения нижних отделов легких [21], авиаперелеты [27, 28] и подводное плавание [28]. Любопытно, что курение не является фактором риска. Во всех клинических наблюдениях заболевание манифестировало в разном возрасте, что подтверждает высокую пенетрантность заболевания; в 2 случаях установлен семейный характер заболевания. Однако описано, что мутации могут возникать *de novo* [29].

Корреляция генотипа и фенотипа или ген-модификатор, влияющий на риск пневмоторакса при СБХД, неизвестны [22], так же, как и механизм, посредством которого мутации в гене *FLCN* приводят к образованию кист. Одно из предположений основано на наблюдении, что фолликулин участвует в межклеточной адгезии через десмосомальный белок РКР4/p0071 [30, 31]. Предполагается, что плохая устойчивость к растяжению под действием давления в легких может способствовать образованию кист [32].

Клинические примеры отнесены к одному из наследственных заболеваний — СБХД, сопровождающемуся СП, среди других генетических причин, которые исследователи со временем выявят путем формирования и изучения когорт пациентов. Сбор анамнеза и физикальное обследование должны включать в себя целенаправленный скрининг на признаки генетических синдромов, связанных с пневмотораксом. Важную роль играет тщательное обследование кожи, поскольку дерматологические проявления СБХД часто бывают малозаметными. Профилактические меры также должны быть направлены на раннюю диагностику и лечение рака почек. Генетическое обследование родственников 1-й степени родства (братьев / сестер, детей) на носительство мутации в гене *FLCN* позволит предотвратить появление осложнений.

Заключение

Генетическая причина пневмоторакса может иметь серьезные клинические последствия. Предположить возможность генетической / семейной предрасположенности у пациентов с пневмотораксом, располагая указанными рекомендациями, могут врач общей практики, врач скорой помощи, рентгенолог, пульмонолог, хирург или другие специалисты.

При дальнейшем исследовании данной темы открываются перспективы в изучении диагностики, профилактики и лечения заболеваний, приводящих к СП.

Литература

1. Withers J.N., Fishback M.E., Kiehl P.V., Hannon J.L. Spontaneous pneumothorax: suggested etiology and comparison of treatment methods. *Am. J. Surg.* 1964; 108: 772–776. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90030-3.

2. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2 (2): 157–164. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00104-6.
3. Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
4. Ren H.Z., Zhu C.C., Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008; 74 (2): 178–183. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С. и др. Болезнь Берта–Хогг–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272.
6. Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. *Онкоурология*. 2023; 19 (3): 133–145. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145.
7. Михайленко Д.С., Курякова Н.Б., Маркова Ж.Г. и др. Особенности медико-генетического консультирования пациента с семейной историей рака почки при наличии комплексной хромосомной патологии с транслокацией хромосомы 3: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Урология*. 2025; (6): 105–108. DOI: 10.18565/urology.2025.6.105-108.
8. Geilswijk M., Genuardi M., Woodward E.R. et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024; 32 (12): 1542–1550. DOI: 10.1038/s41431-024-01671-2.
9. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
10. Radzikowska E., Lechowicz U., Winek J., Opoka L. Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16 (1): 302. DOI: 10.1186/s13023-021-01931-0.
11. Yngvadottir B., Richman L., Andreou A. et al. Inherited predisposition to pneumothorax: estimating the frequency of Birt–Hogg–Dube syndrome from genomics and population cohorts. *Thorax*. 2025; 80 (8): 553–555. DOI: 10.1136/thorax-2024-221738.
12. Ontology Lookup Service. Birt–Hogg–Dube syndrome. Available at: http://www.orpha.net/ORDO/Orphanet_122
13. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt–Hogg–Dube Syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522>
14. Savatt J.M., Shimelis H., Moreno-De-Luca A. et al. Frequency of truncating FLCN variants and Birt–Hogg–Dube-associated phenotypes in a health care system population. *Genet. Med.* 2022; 24 (9): 1857–1866. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.006.
15. Scott R.M., Henske E.P., Raby B. et al. Familial pneumothorax: towards precision medicine. *Thorax*. 2018; 73 (3): 270–276. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211169.
16. 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–Dube syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
17. Dal Sasso A.A., Belém L.C., Zanetti G. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir. Med.* 2015; 109 (3): 289–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.008.
18. Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S. et al. European BHD Consortium. Birt–Hogg–Dube syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1199–1206. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
19. Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt–Hogg–Dube syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
20. Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400. Available at: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
21. Skolnik K., Tsai W.H., Dornan K. et al. Birt–Hogg–Dube syndrome: a large single family cohort. *Respir. Res.* 2016; 17: 22. DOI: 10.1186/s12931-016-0339-2.
22. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt–Hogg–Dube 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.
23. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 1044–1053. DOI: 10.1164/rccm.200610-1483OC.
24. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A. et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt–Hogg–Dube syndrome: an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (12): 1912–1919. DOI: 10.1038/bjc.2011.463.
25. Johannesma P.C., van den Borne B.E., Gille J.J. et al. Spontaneous pneumothorax as indicator for Birt–Hogg–Dube syndrome in paediatric patients. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2431-14-171.
26. Diamond J.M., Kotloff R.M. Recurrent spontaneous pneumothorax as the presenting sign of the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (4): 289–290. DOI: 10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00027.
27. Gupta N., Kopras E.J., Henske E.P. et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (5): 706–713. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-886OC.
28. Johannesma P.C., van de Beek I., van der Wel J.W. et al. Risk of spontaneous pneumothorax due to air travel and diving in patients with Birt–Hogg–Dube syndrome. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 1506. DOI: 10.1186/s40064-016-3009-4.
29. Menko F.H., Johannesma P.C., van Moorselaar R.J.A. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer: a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
30. Medvetz D.A., Khabibullin D., Hariharan V. et al. Folliculin, the product of the Birt–Hogg–Dube tumor suppressor gene, interacts with the adherens junction protein p0071 to regulate cell-cell adhesion. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47842. DOI: 10.1371/journal.pone.0047842.
31. Nahorski M.S., Seabra L., Straatman-Iwanowska A. et al. Folliculin interacts with p0071 (plakophilin-4) and deficiency is associated with disordered RhoA signalling, epithelial polarization and cytokinesis. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (24): 5268–5279. DOI: 10.1093/hmg/dd3378.
32. Kennedy J.C., Khabibullin D., Henske E.P. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt–Hogg–Dube syndrome: the stretch hypothesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 52: 47–52. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.014.

Поступила: 16.01.26
Принята к печати: 02.03.26

References

1. Withers J.N., Fishback M.E., Kiehl P.V., Hannon J.L. Spontaneous pneumothorax: suggested etiology and comparison of treatment methods. *Am. J. Surg.* 1964; 108: 772–776. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90030-3.
2. Nickerson M.L., Warren M.B., Toro J.R. et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt–Hogg–Dube syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2 (2): 157–164. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00104-6.
3. Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
4. Ren H.Z., Zhu C.C., Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008; 74 (2): 178–183. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S. et al. [Birt – Hogg – Dube disorder: case reports]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272 (in Russian).

6. Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. [Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer]. *Onkourologiya*. 2023; 19 (3): 133–145. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145 (in Russian).
7. Mikhaylenko D.S., Kuryakova N.B., Markova Zh.G. et al. [Genetic counselling in patient with hereditary renal cancer and complex chromosomal aberrations including chromosome 3 translocation: case study and literature review]. *Urologiya*. 2025; (6): 105–108. DOI: 10.18565/urology.2025.6.105-108 (in Russian).
8. Geilswijk M., Genuardi M., Woodward E.R. et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, surveillance and management of people with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2024; 32 (12): 1542–1550. DOI: 10.1038/s41431-024-01671-2.
9. Ryerson C.J., Bankier A., Beasley M.B. et al. Standardized clinical terms and definitions for interstitial lung disease: a consensus statement from the Fleischner society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2025; 211 (10): 1756–1774. DOI: 10.1164/rccm.202505-1142SO.
10. Radzikowska E., Lechowicz U., Winek J., Opoka L. Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2021; 16 (1): 302. DOI: 10.1186/s13023-021-01931-0.
11. Yngvadottir B., Richman L., Andreou A. et al. Inherited predisposition to pneumothorax: estimating the frequency of Birt–Hogg–Dubé syndrome from genomics and population cohorts. *Thorax*. 2025; 80 (8): 553–555. DOI: 10.1136/thorax-2024-221738.
12. Ontology Lookup Service. Birt–Hogg–Dubé syndrome. Available at: http://www.orpha.net/ORDO/Orphanet_122
13. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt–Hogg–Dubé Syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522>
14. Savatt J.M., Shmelis H., Moreno-De-Luca A. et al. Frequency of truncating FLCN variants and Birt–Hogg–Dubé-associated phenotypes in a health care system population. *Genet. Med.* 2022; 24 (9): 1857–1866. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.006.
15. Scott R.M., Henske E.P., Raby B. et al. Familial pneumothorax: towards precision medicine. *Thorax*. 2018; 73 (3): 270–276. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211169.
16. 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.
17. Dal Sasso A.A., Belém L.C., Zanetti G. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir. Med.* 2015; 109 (3): 289–296. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.008.
18. Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S. et al. European BHD Consortium. Birt–Hogg–Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1199–1206. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
19. Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt–Hogg–Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
20. 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. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
21. Skolnik K., Tsai W.H., Dornan K. et al. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a large single family cohort. *Respir. Res.* 2016; 17: 22. DOI: 10.1186/s12931-016-0339-2.
22. 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.
23. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 1044–1053. DOI: 10.1164/rccm.200610-1483OC.
24. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A. et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt–Hogg–Dubé syndrome: an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (12): 1912–1919. DOI: 10.1038/bjc.2011.463.
25. Johannesma P.C., van den Borne B.E., Gille J.J. et al. Spontaneous pneumothorax as indicator for Birt–Hogg–Dubé syndrome in paediatric patients. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2431-14-171.
26. Diamond J.M., Kotloff R.M. Recurrent spontaneous pneumothorax as the presenting sign of the Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (4): 289–290. DOI: 10.7326/0003-4819-150-4-200902170-00027.
27. Gupta N., Kopras E.J., Henske E.P. et al. Spontaneous pneumothoraces in patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (5): 706–713. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-886OC.
28. Johannesma P.C., van de Beek I., van der Wel J.W. et al. Risk of spontaneous pneumothorax due to air travel and diving in patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 1506. DOI: 10.1186/s40064-016-3009-4.
29. Menko F.H., Johannesma P.C., van Moorselaar R.J.A. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer: a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
30. Medvetz D.A., Khabibullin D., Hariharan V. et al. Folliculin, the product of the Birt–Hogg–Dubé tumor suppressor gene, interacts with the adherens junction protein p0071 to regulate cell-cell adhesion. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e47842. DOI: 10.1371/journal.pone.0047842.
31. Nahorski M.S., Seabra L., Straatman-Iwanowska A. et al. Folliculin interacts with p0071 (plakophilin-4) and deficiency is associated with disordered RhoA signalling, epithelial polarization and cytokinesis. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (24): 5268–5279. DOI: 10.1093/hmg/ddc378.
32. Kennedy J.C., Khabibullin D., Henske E.P. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt–Hogg–Dubé syndrome: the stretch hypothesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016; 52: 47–52. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.02.014.

Received: January 16, 2026

Accepted for publication: March 02, 2026

Информация об авторах / Authors Information

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»; 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, Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

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.: (916) 255-33-85; e-mail:

elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Елагина Валерия Игоревна — 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: elaginalera@gmail.com (SPIN-код: 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Valeria I. Elagina, Research Fellow, Cystic Fibrosis Research and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elaginalera@gmail.com (SPIN-code 3948-3760; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6230-2459>)

Михайленко Дмитрий Сергеевич — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой онкогенетики Института высшего и дополнительного образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (Author ID: 175147; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Dmitry S. Mikhaylenko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Cancer Genetics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dimserg@mail.ru (Author ID: 175147; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9780-8708>)

Крюкова Надежда Олеговна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт, пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (SPIN-код: 9045-3958; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>)

Nadezhda O. Kryukova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Institute of Motherhood and Childhood Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; General Practitioner, Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (SPIN code: 9045-3958; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2626-9206>)

Золотницyna Вioлетта Дмитриевна — ординатор 1-го года по направлению «Лабораторная генетика» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: zolotnitsyna22@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-4655-3917>)

Violetta D. Zolotnitsyna, 1st year Resident in the field of “Laboratory Genetics”, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: zolotnitsyna22@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-4655-3917>)

Данилов Виталий Владимирович — к. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии, врач-торакальный хирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 651-95-62; e-mail: Vittalii-danilov-80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>)

Vitaly V. Danilov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Thoracic Surgery, Thoracic Surgeon, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-62; e-mail: Vittalii-danilov-80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5779-0846>)

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-код: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Institute of Maternity and Childhood, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (SPIN-code: 6676-9683; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Участие авторов

Мельяновская Ю.Л. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, поиск и анализ литературы (20 %)

Кондратьева Е.И. — идея написания статьи, редактирование текста (15 %)

Елагина В.И. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста, поиск и анализ литературы (15 %)

Михайленко Д.С. — редактирование текста (10 %)

Крюкова Н.О. — сбор и обработка материала (10 %)

Золотницyna В.Д. — редактирование текста (10 %)

Данилов В.В. — сбор и обработка материала (10 %)

Солдатов Д.Г. — сбор и обработка материала (10 %)

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

Authors Contribution

Melyanovskaya Yu.L. — data collection and processing, writing and editing the text, literature search and analysis (20%)

Kondratyeva E.I. — article idea, text editing (15%)

Elagina V.I. — data collection and processing, writing and editing the text, literature search and analysis (15%)

Mikhaylenko D.S. — text editing (10%)

Kryukova N.O. — data collection and processing (10%)

Zolotnitsyna V.D. — text editing (10%)

Danilov V.V. — data collection and processing (10%)

Soldatov D.G. — data collection and processing (10%)

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

Клинические «маски» врожденной патологии бронхолегочной системы

Е.В.Стежкина^{1,2}, Н.А.Белых¹, Т.А.Костылева^{1,3} ✉, В.В.Смирнова⁴, В.В.Чадин⁴, Д.С.Болтенкова¹, И.О.Бусько¹, П.П.Христич¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, 9

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7» Министерства здравоохранения Рязанской области: 390048, Россия, Рязань, ул. Новоселов, 32А

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 390046, Россия, Рязань, Голенинское шоссе, 15

⁴ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»: 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, 1з

Резюме

Врожденные пороки бронхолегочной системы — это группа редких заболеваний, занимающая 3-е место в структуре хронической патологии бронхов и легких у детей и характеризующаяся изменениями в морфологической структуре легких, бронхов, легочных кровеносных сосудов с манифестацией в детском возрасте. Увеличение числа зарегистрированных случаев данной патологии связано с применением современных методов лучевой диагностики, прежде всего рентгеновской компьютерной томографии, а также генетических исследований. Актуальной проблемой является разработка методов ранней диагностики, основанных на интеграции и оценке диагностической значимости анамнестических, клинических и рентгенологических маркеров. **Целью** работы явился анализ наиболее актуальных нозологических форм патологии бронхолегочной системы на примере клинических наблюдений за пациентами с первичной цилиарной дискинезией и двухсторонней врожденной лобарной эмфиземой. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациентов № 1 и № 2 (заключения амбулаторных приемов, выписки из стационаров), оценены анамнез, клиническая картина и данные медицинских обследований. Дополнительно учитывались данные многолетней личной курации пациентов. **Заключение.** Необходимо повышать осведомленность врачей первичного звена о врожденных пороках бронхолегочной системы с целью их ранней диагностики для профилактики обострений и ранней инвалидизации.

Ключевые слова: врожденные пороки легких, лобарная эмфизема, первичная цилиарная дискинезия, респираторные наследственные болезни, дети, подростки, фенотипы патологии бронхолегочной системы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие личных, коммерческих, идеологических, академических и интеллектуальных конфликтов интересов за последние 36 мес., способных повлиять на результаты исследования, представленные в данной статье.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

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

© Стежкина Е.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Стежкина Е.В., Белых Н.А., Костылева Т.А., Смирнова В.В., Чадин В.В., Болтенкова Д.С., Бусько И.О., Христич П.П. Клинические «маски» врожденной патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 315–324. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-315-324

Clinical “masks” of congenital pathology of the bronchopulmonary system

Elena V. Stezhkina^{1,2}, Natalia A. Belykh¹, Taisiia A. Kostyleva^{1,3} ✉, Vera V. Smirnova⁴, Valentin V. Chadin⁴, Daria S. Boltenkova¹, Inna O. Busko¹, Polina P. Khristich¹

¹ Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vysokovol'tnaya 9, Ryazan', 390026, Russia

² State Budgetary Institution of the Ryazan Region “City children’s clinic No.7”, Healthcare Ministry of the Ryazan region: ul. Novoselov 32A, Ryazan', 390048, Russia

³ State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary”: Golenchinskoye shosse 15, Ryazan, 390046, Russia

⁴ State Budgetary Institution of the Ryazan Region “Regional Children’s Clinical Hospital named after N.V.Dmitrieva”: ul. Internatsional'naya 1z, Ryazan, 390039, Russia

Abstract

Congenital disorders of bronchopulmonary system are a group of rare diseases characterized by alterations in the morphological structure of the lungs, bronchi, and pulmonary blood vessels with manifestation in childhood. Congenital bronchopulmonary disorders are the third most common type of chronic lung and pulmonary conditions in children. The increase in the number of registered cases is associated with the use of modern imaging techniques, particularly computed tomography (CT). An urgent challenge in modern respiratory medicine is the development of methods for early diagnosis of congenital bronchopulmonary disorders, based on the integration and assessment of the diagnostic significance of key

anamnesic, clinical and, potentially, radiological markers. **The aim** was to present the most common congenital bronchopulmonary disorders using clinical cases of patients with primary ciliary dyskinesia and bilateral congenital lobar emphysema. **Methods.** A retrospective analysis of the primary medical records of patients A and B (outpatient consultation reports and hospital discharge summaries) was performed, including an evaluation of their medical history, clinical presentation and diagnostic findings. Long-term personal follow-up data were also considered. **Conclusion.** Raising awareness among primary care paediatricians about congenital bronchopulmonary disorders, including primary ciliary dyskinesia and congenital lobar emphysema, is essential for achieving early diagnosis.

Key words: congenital lung malformations, lobar emphysema, primary ciliary dyskinesia, hereditary respiratory diseases, children, adolescents, bronchopulmonary disorder phenotypes.

Conflict of interest. All authors declare the absence of any personal, commercial, ideological, academic, or intellectual conflicts of interest over the preceding 36 months that could have influenced the results of the research presented in this article.

Funding. All authors declare that no external funding was received for conducting this study.

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

© Stezhkina E.V. et al., 2026

For citation: Stezhkina E.V., Belykh N. A., Kostyleva T. A., Smirnova V.V., Chadin V.V., Boltenkova D.S., Busko I.O., Khristich P.P. Clinical «masks» of congenital pathology of the bronchopulmonary system. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 315–324 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-315-324

В структуре заболеваемости детей и подростков хроническая и рецидивирующая бронхолегочная патология занимает 3-ю позицию и приводит к значительной инвалидизации больных этой категории. Увеличение числа выявления врожденных аномалий и наследственных заболеваний бронхолегочной системы связано с усовершенствованием имидж-диагностики (рентгеновская компьютерная томография – РКТ) и бурным развитием генетических исследований за последние 5 лет. Основу большинства хронических воспалительных и обструктивных процессов респираторного тракта у детей (например, деформирующий бронхит, в т. ч. с обструктивным синдромом, бронхиолиты, бронхоэктазы) составляют

врожденные аномалии или наследственные патологии бронхолегочной системы.

Патологию бронхиального дерева можно разделить на 3 категории:

- утолщение бронхиальной стенки;
- дилатация / бронхоэктазы;
- обструкция / стеноз (рис. 1).

Независимо от картины, составляющей основу этиологии, клиническая картина бронхиального заболевания неспецифична – жалобы на кашель, свистящее дыхание и одышку. Для подтверждения диагноза у пациентов проводится диагностическая визуализация, что делает критически важной осведомленность об этой теме среди врачей первичного звена

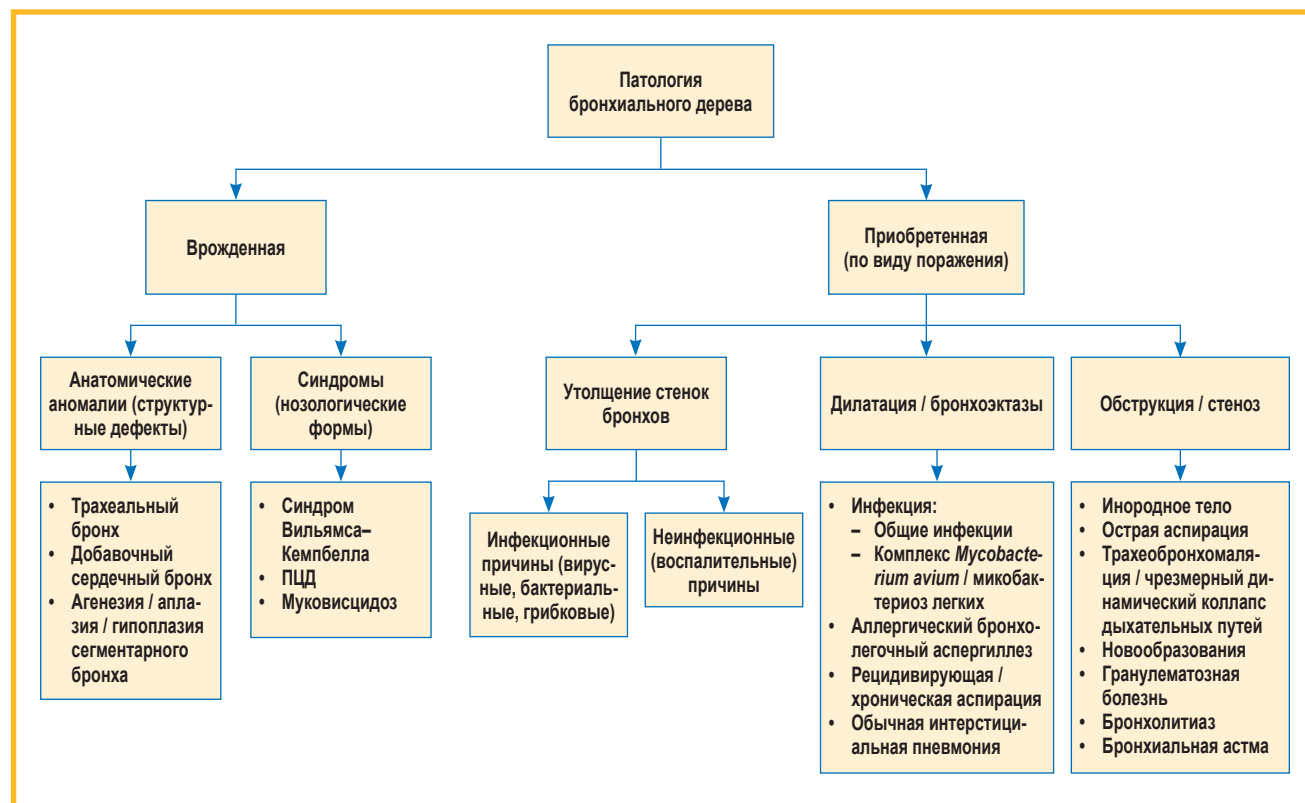


Рис. 1. Концептуальная организация бронхиальной патологии (адаптировано из [1])

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия.

Figure 1. Conceptual classification of bronchial disorders (adapted from [1])

и специалистов по респираторной медицине. Кроме того, некоторые формы данной патологии протекают малосимптомно, поэтому ранняя диагностика врожденных пороков развития бронхолегочной системы и наследственных заболеваний легких на основе выделения их анамнестических, клинических и рентгенологических маркеров является актуальной.

В практике участкового педиатра диагностика данной патологии вызывает большую трудность в связи с отсутствием «золотого стандарта» для экспресс-диагностики, схожестью дебюта заболевания с клинической картиной других заболеваний дыхательной системы [2]. Так, согласно полученным в пульмонологическом отделении Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой» (Рязань, Россия) данным выделены 3 основные клинические маски врожденной и наследственной патологии бронхолегочной системы:

- бронхит рецидивирующий или хронический (43 %);
- бронхиальная астма (43 %);
- пневмония (14 %).

При наличии рецидивирующего бронхолегочного процесса в детском возрасте важно изучение отягощенного анамнеза этих пациентов, первые симптомы обычно проявляются в раннем детстве и связаны с тем или иным событием со стороны респираторной системы ребенка или патологическим влиянием окружающей среды. Для некоторых вариантов врожденной патологии бронхолегочной системы разработаны клинические шкалы диагностики. Наиболее известной из них является шкала PICADAR, применяемая для скрининга первичной цилиарной дискинезии (ПЦД), характеризующейся дефектом ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и схожих с ним ана-

томически структур с формированием хронического воспалительного процесса и / или бронхоэктазов с наличием *sinus invertus* или без такового [3–5]. При работе врача необходимо опираться на клиническую картину заболевания у определенного пациента, не забывая про разнообразность фенотипических проявлений данной патологии (см. таблицу).

Важное место в диагностике имеет измерение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе, т. к. у большинства пациентов он снижен. Также важен анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии, однако повсеместное использование этих методов ограничено по причине их малой доступности в регионах. Рекомендуются проведение генетического тестирования, однако подтверждение диагноза возможно в 50–75 % случаев [7, 8].

Дифференциальная диагностика данной патологии проводится с муковисцидозом (МВ), первичными иммунодефицитными состояниями, врожденными аномалиями строения бронхиального дерева, бронхоэктазами (БЭ) другого происхождения, туберкулезом легких, микобактериозом легких, бронхиальной астмой, врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы, идиопатическим полипозным риносинуситом, некоторыми формами мужского и женского бесплодия, не связанными с ПЦД [4].

Также заслуживает внимания врожденная лобарная эмфизема (ВЛЭ), которая отличается значительным клиническим полиморфизмом. N.A. Myers выделены 3 типа ВЛЭ:

- I тип — у детей раннего возраста с выраженной симптоматикой;
- II тип — у детей старшего возраста;
- III тип — бессимптомный [9].

Таблица
Шкала PICADAR [6]
Table
The PICADAR Score [6]

Имеется ли у пациента ежедневный кашель с раннего детского возраста?	ДА: продолжить заполнение шкалы PICADAR	
	НЕТ: пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	ответ	число баллов
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Да	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии недоношенных?	Да	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (<i>situs inversus</i> или <i>гетеротаксия</i>)?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный дефект сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1
Сумма баллов*		14

Примечание: * — чувствительность и специфичность суммы баллов > 5 – 0,90 и 0,75 соответственно.

Note: *, sensitivity and specificity of the total score > 5 – 0.90 and 0.75, respectively.

По степени тяжести Ю.Ф.Исаковым и соавт. (1978) ВЛЭ распределены следующим образом:

- декомпенсированная (с дыхательной недостаточностью (ДН) с первых дней жизни);
- субкомпенсированная (с рецидивирующими респираторными нарушениями);
- компенсированная (бессимптомная) формы.

При этом тактика лечения определяется тяжестью и распространенностью процесса: при локальном поражении показана лобэктомия, а при двустороннем обширном — консервативная терапия [10].

Для демонстрации клинических масок врожденной патологии бронхолегочной системы приводятся 2 клинических наблюдения:

- № 1 — пациент с ПЦД с манифестацией под маской респираторного дистресс-синдрома новорожденного;
- № 2 — пациентка с ВЛЭ, расцененной как рецидивирующий обструктивный бронхит.

Целью исследования явился анализ наиболее актуальных патологий бронхолегочной системы на примере клинических наблюдений за пациентами с ПЦД и двусторонней ВЛЭ.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациентов № 1 и № 2 (заключения амбулаторных приемов, выписки из стационаров), проведены оценка анамнеза, клинической картины и данных медицинских обследований. Использовались также данные многолетней личной курации пациентов.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От законного представителя каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническое наблюдение № 1

Респираторный дистресс-синдром у доношенного новорожденного как клиническая «маска» дебюта первичной цилиарной дискинезии

Пациент № 1 — мальчик 2020 года рождения (в настоящее время ему 5 лет) родился от 3-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) на 18-й неделе беременности без лихорадки и приемов антибактериальных препаратов. При рождении масса тела — 3 970 г, длина тела — 56 см. Оценка по шкале Апгар — 7 / 9 баллов. Через 8–9 ч после рождения наблюдалось ухудшение состояния за счет появления ДН. В Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический перинатальный центр» (Рязань, Россия) ребенок получал кислородотерапию через назальные каноли, затем — искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение 5 дней; диагноз — врожденная полисегментарная пневмония справа, сегментарный ателектаз S3 справа, открытое овальное окно, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Выписан на 35-е сутки жизни с сохраняющимся редким кашлем и ди-

станционными хрипами. Наследственный анамнез ребенка отягощен: у матери и старшей сестры (7 лет) установлен хронический полипозный ринит.

На первом году жизни отмечены рецидивы обострений со стороны бронхолегочной системы по типу пневмонии с бронхообструктивным синдромом (БОС). В связи с частыми обострениями и тяжелым течением инфекционных заболеваний в возрасте 7 мес. впервые заподозрен диагноз ПЦД. В клиническом центре Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) выполнена высокоскоростная видеомикроскопия цилиарного эпителия респираторного тракта. В полученных образцах практически во всех полях зрения движение ресничек отсутствует (частота биения — 0 Гц). Описаны единичные клетки с мерцательными низкоамплитудными движениями. При проведении РКТ органов грудной клетки (ОГК) описан слепозамкнутый дивертикул левого главного бронха (под вопросом, в дальнейшем диагноз был снят), по данным трахеобронхоскопии выявлен двусторонний гнойный бронхит, в орофарингеальном мазке обнаружена *Haemophilus influenzae* 2-й степени обсемененности (КОЕ / мл).

По результатам спиральной КТ ОГК очаговых, инфильтративных и полостных изменений в легких не выявлено. Отмечаются умеренные гипостатические изменения. Легочный рисунок не изменен, корни легких структурны. Трахея и бронхи (до субсегментарного уровня) проходимы, стенки их не утолщены. Органы средостения, костные структуры и мягкие ткани грудной клетки — без патологии.

В дальнейшем ребенок наблюдался у пульмонолога с жалобами на ежедневный влажный кашель, наиболее выраженный после сна и при физической нагрузке, хроническую заложенность носа, умеренный храп, гиперплазию небных и глоточных миндалин 2-й степени (согласно осмотру оториноларинголога).

Физикально: дыхание открытым ртом, эпизодическое покашливание, формирование бочкообразной грудной клетки, деформации концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Оценка по шкале PICADAR > 5 баллов.

С 2 лет мальчика беспокоил рецидивирующий отит с нарушением слуха. На основании тимпанометрии выявлена кондуктивная тугоухость.

Вследствие неэффективности консервативной терапии в возрасте 3 лет проведено шунтирование барабанной перепонки с обеих сторон с улучшением слуха.

До настоящего времени у ребенка было 5 клинически значимых обострений респираторной патологии, протекавших с фебрильной лихорадкой, усилением кашля, развитием БОС с одышкой смешанного характера при тахипноэ до 40–45 дыхательных движений в минуту, десатурацией (насыщение крови кислородом (SpO_2) $\leq$ 90–92 %).

При обострении в июне 2023 г. потребовалась госпитализация, назначена системная антибактериальная терапия (внутривенно (в/в) — цефтриаксон, перорально — кларитромицин, азитромицин курсом в течение 4 мес.), бронхолитическая терапия (будесонид, ипратропия бромид + фенотерол).

По результатам контрольной РКТ околоносовых придаточных пазух носа и РКТ легких в возрасте 4 лет установлено формирование хронических тотальных изменений в дыхательной системе ребенка (рис. 2).

Заключение РКТ околоносовых придаточных пазух носа: средний отит, двусторонний риносинусит, гиперплазия небных миндалин.

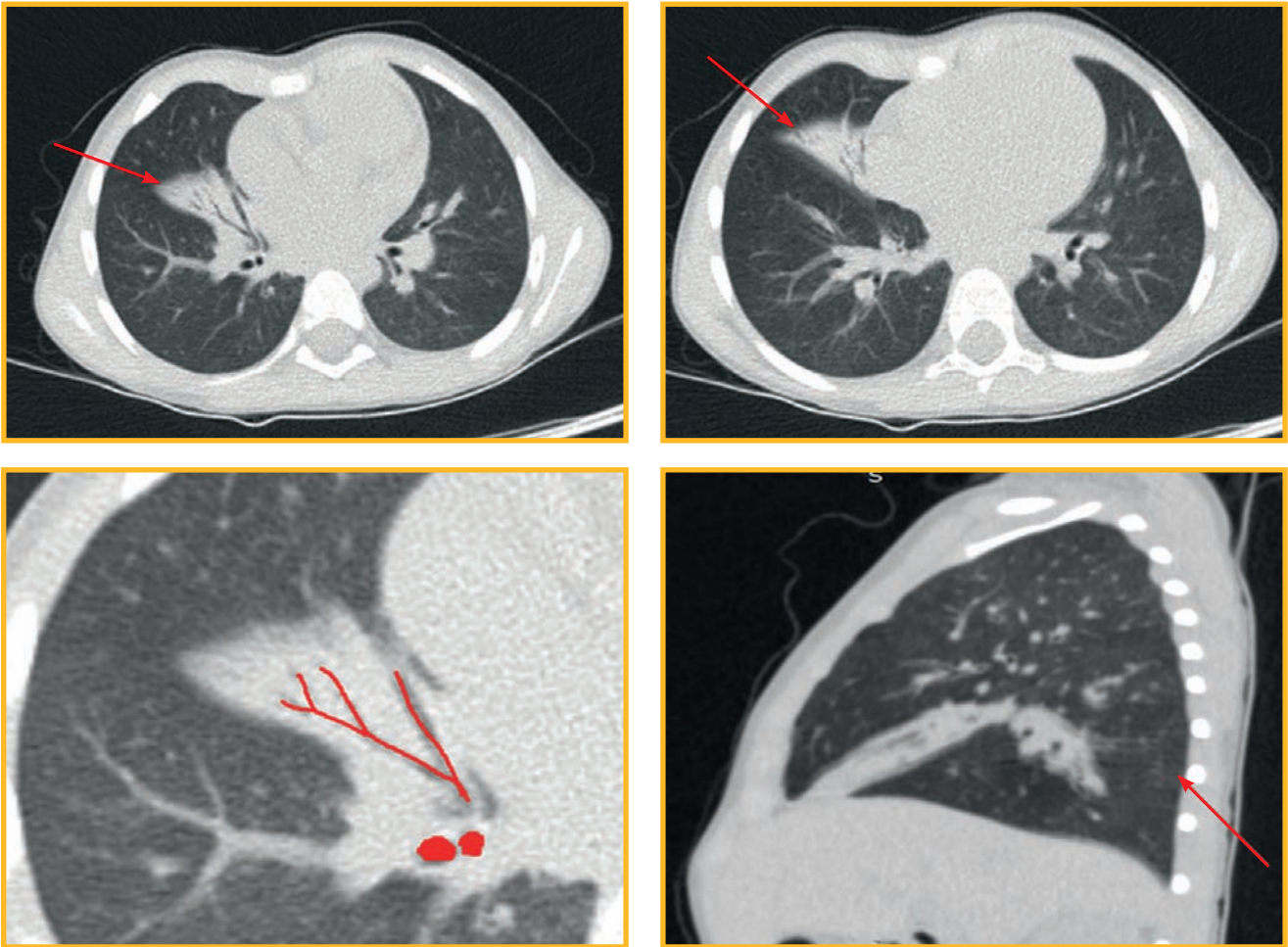


Рис. 2. Пациент № 1 4 лет. Рентгеновская компьютерно-томографическая картина фиброателектаза средней доли правого легкого: легочная ткань неравномерной воздушности с двух сторон с чередованием нормальных участков и участков «матового стекла» с четкими границами («воздушные ловушки»)

Figure 2. Patient No.1 4 years old. X-ray computed tomography image of fibroatelectasis of the middle lobe of the right lung: lung tissue with uneven aeration on both sides with alternating normal areas and areas of “ground glass” opacity with clear boundaries (“air traps”)

В возрасте 5 лет из-за повторных эпизодов обострения хронического гнойного среднего отита проведено вторичное шунтирование барабанных перепонок с 2 сторон (в связи с несостоятельностью предыдущих шунтов из-за их obturation экссудатом) и тонзиллотомия.

В связи с сохраняющимися частыми рецидивами респираторной и ЛОР-патологии пациент был обследован специалистами отделения муковисцидоза и Центра наследственных заболеваний легких Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Выявлено нарушение структуры 93 % аксоном: из 105 просмотренных аксоном в 25 выявлен сдвиг центральной пары микротрубочек; в 40 — 1 или несколько периферических дуплетов сдвинуты к центру; в 33 — сдвиг центральной пары микротрубочек, периферических дуплетов; генетическое исследование — в работе.

В данный момент наибольшую трудность для пациента представляет снижение слуха в виде кондуктивной тугоухости; уровень его жизни также снижается в связи с постоянно рецидивирующими обострениями хронического поражения легких со сформированными бронхоэктазами и необходимостью постоянной многоступенчатой терапии. Оценка по шкале PICADAR — 8 баллов.

Окончательный клинический диагноз: ПЦД — хронический вторичный гнойный бронхит, рецидивирующий БОС.

Фиброателектаз средней доли правого легкого. Хроническая ДН 1-й степени. Хронический риносинусит. Хронический экссудативный средний отит. Тимпаноластика и адено-томия от 2024 г. и повторная тимпаноластика и тонзил-лоэктомия от 2025 г.

В настоящее время в качестве базисной муколитической терапии пациент получает ингаляции 7%-ным гипертоническим раствором хлорида натрия с натрия гиалуронатом, кинезитерапию, курсы бактериальных лизатов в весенне-осенний период.

Каждые 3 мес. ребенку проводится микробиологическое исследование отделяемого из ушей и орофарингеального мазка, по результатам которого выявлен умеренный рост условно-патогенной флоры в виде *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus pneumoniae*.

БОС на фоне рецидивирующей инфекции с развитием ДН у ребенка может быть клиническим фенотипом — маской еще одного порока развития дыхательной системы. Степень ДН оценивается на основании комплекса клинико-функциональных критериев — одышки, частоты дыхания, SpO₂ и показателей газов артериальной крови (парциальное напряжение кислорода / углекислого газа в артериальной крови). Тяжесть ДН классифицируется со-

гласно общепринятым подходам с учетом нозологии и возраста пациентов:

- I степень: SpO_2 90–94 %, одышка при нагрузке;
- II степень: SpO_2 75–89 %, одышка при минимальной нагрузке;
- III степень: $SpO_2 < 75$ %, одышка в покое.

По данным 2-го клинического наблюдения приведен пример поздней диагностики и инвалидизации пациента.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка № 2 — девочка 11 лет с ВЛЭ. Ребенок от 2-й беременности, мать на учете не состояла, семья мигрантов. В 26 нед. беременности мать перенесла ОРВИ. Роды срочные, самостоятельные. Масса тела ребенка при рождении — 3 580 г, оценка по шкале Апгар — 7 / 9 баллов. Выписана на 5-й день жизни в удовлетворительном состоянии.

В возрасте 2 нед. ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой» (Рязань, Россия) с диагнозом врожденная двусторонняя пневмония, ДН 2-й степени. При углубленном обследовании была выявлена сочетанная патология — двусторонняя буллезная эмфизема, врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение с явлениями недостаточности кровообращения 0–1-й степени, установленной на основании классификации Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко).

На 1-м году жизни наблюдались рецидивирующие тяжелые респираторные инфекции с ДН. В возрасте 4 мес. — правосторонняя пневмония, БОС и ДН 2-й степени, потребовалась 11-дневная ИВЛ. Ключевыми факторами для верификации диагноза являлись данные РКТ легких, согласно которым выявлен врожденный порок обоих легких, описанных на тот момент как кистозно-аденоматозная мальформация 2-го типа, гипоплазия правого легкого (под вопросом, требуется дообследование). При имидж-диагностике были выявлены сегментарные ателектазы, пневмоторакс слева. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлен врожденный порок сердца с признаками перегрузки правых отделов сердца и легочной гипертензии.

Ребенок заочно был консультирован специалистами Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский националь-

ный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; оперативное лечение ребенку не показано из-за обширного поражения легких. Данных за гистиоцитоз не выявлено.

Несмотря на проводимую терапию, прогрессирование респираторных нарушений продолжалось. В возрасте 10 мес. у ребенка развилась тяжелая пневмония, при которой ДН осложнилась до 3-й степени (рис. 3).

В дальнейшем преобладали обострения респираторной патологии по типу обструктивного бронхита с признаками ДН 2-й степени. С 3 до 5 лет тяжелых обострений с ДН не регистрировалось. Ребенок получал базисную терапию будесонидом в дозе 500 мкг в сутки через небулайзер. Основным симптомом — непереносимость физической нагрузки, при необходимости получала дотации кислорода в домашних условиях. По данным РКТ ОГК положительной структурной динамики не отмечено, по результатам ЭхоКГ сохранялись признаки перегрузки правых отделов сердца и легочной гипертензии.

После периода «мнимого благополучия» клиническая нестабильность возобновилась в дошкольном возрасте. В 5 лет девочка была несколько раз госпитализирована с диагнозом правосторонняя верхнедолевая пневмония с БОС. В целях повторного рассмотрения возможности хирургического лечения направлялась в торакальное хирургическое отделение Российской детской клинической больницы — филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заключение: оперативное вмешательство невозможно из-за обширного поражения легочной ткани.

В последующие годы сформировался клинический фенотип тяжелого течения ВЛЭ: обострения отмечались 2–4 раза в год с периодическим непродуктивным кашлем без мокроты и одышкой при физической нагрузке.

Терапия: непрерывный прием будесонида через небулайзер с добавлением беродуала, антибактериальных препаратов (в/в — цефтриаксон, перорально — кларитромицин); муколитические препараты — в период обострений.

В возрасте 11 лет пациентка госпитализирована с жалобами на кашель, фебрильную лихорадку, затрудненное дыхание и одышку.

Физикально: обильные мелкопузырчатые хрипы в верхних отделах легких и значительное ослабление дыхания с участками «амфоричного» над нижними отделами с обеих сторон, значительное отставание грудной клетки в акте ды-



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациентки № 2 с пневмонией на фоне врожденной эмфиземы в 10-месячном возрасте
Figure 3. Computed tomography scan of Patient No.2 showing pneumonia associated with congenital emphysema at 10 months of age

хания в нижних отделах, воронкообразная грудная клетка; SpO_2 — 90 %; одышка смешанного типа; белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 3-й степени.

Результаты лабораторного обследования:

- лейкоцитоз с нейтрофилезом (лейкоциты — $21,25 \times 10^9$ / л, нейтрофилы — $15,42 \times 10^9$ / л);
- повышенный уровень С-реактивного белка (48 мг / л);
- ацидоз (рН — 7,309; pO_2 — 48,0 мм рт. ст.; pO_2 — 61,1 мм рт. ст., BE — 3,7, HCO_3^- — 30,0 ммоль / л, SO_2 — 78 %);
- серологически обнаружен иммуноглобулин (Ig) М к *Mycoplasma pneumoniae* при отрицательном уровне IgG.

По данным РКТ ОГК — картина двусторонней пневмонии у ребенка с двусторонней ВЛЭ, сопровождающейся деструкцией альвеолярных стенок. Воронкообразная деформация грудной клетки 1-й степени (рис. 4).

По данным инструментального обследования выявлено прогрессирование кардиореспираторных нарушений:

- ЭКГ — синусовая аритмия, отклонение электрической оси сердца вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
- ЭхоКГ — дилатация правых отделов сердца и умеренная легочная гипертензия (правое предсердие: умеренно расширено; трикуспидальный клапан: створки тонкие, подвижные, градиент давления — 2,0 мм рт. ст., регургитация 1–2-й степени);
- правый желудочек умеренно расширен, гипертрофирован, систолическое давление в полости правого желудочка — < 40 мм рт. ст.
- легочная артерия: диаметр кольца — 17 мм, створки клапана тонкие, подвижные, градиент давления — 9,5 мм рт. ст., регургитация 1-й степени.

При исследовании функции внешнего дыхания до проведения пробы с бронхолитическим препаратом выявлено резкое снижение вентиляционных показателей: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составили 27–29 и 26–27 % ^{долж.} соответственно; при отсутствии их значимого прироста после ингаляции бронхолитического препарата (прирост ОФВ₁ +4 %; снижение ФЖЕЛ —12 %) подтвержден необратимый (фиксированный) характер бронхиальной обструкции. **Окончательный диагноз:** врожденный порок развития легких (двусторонняя ВЛЭ).

Осложнение сопутствующего заболевания: хроническая ДН 2-й степени. Умеренная легочная гипертензия, установленная по данным ЭхоКГ. Воронкообразная деформация грудной клетки 1-й степени. БЭН 3-й степени.

При выписке девочке рекомендована диета с повышенным содержанием белка, противовоспалительная терапия азитромицином в дозе 250 мг по схеме 2 мес., ингаляционная терапия комбинацией будесонид + формотерол 3 мес. и контроль пульсоксиметрии с коррекцией увлажненным кислородом при необходимости.

Обсуждение

Диагностика врожденных пороков развития бронхолегочной системы остается одной из наиболее актуальных клинических проблем в пульмонологии. Основная сложность обусловлена отсутствием единого «золотого стандарта» верификации, что приводит к гиподиагностике и задержке установления диагноза. В настоящее время диагностический процесс строится на комбинации клинических, функциональных и морфологических данных.

Врача любой специальности в отношении врожденной или наследственной патологии бронхолегочной системы должны насторожить клинические фенотипы рецидивирующего бронхита, бронхиальной астмы при отсутствии ответа на адекватную базисную терапию, тяжелый БОС, торпидный к терапии бронхолитическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами, наличие хронического кашля у ребенка любого возраста, особенно в сочетании с хронической патологией носоглотки (хронический полипозный риносинусит, хронический гнойный средний отит с развитием кондуктивной тугоухости), ранние фиброателектазы и немукосцидозные бронхоэктазы. Тактикой ведения должно быть тщательное изучение анамнеза заболевания и оценка по системе клинических шкал, разработанных для некоторых заболеваний, в частности ПЦД.

ПЦД — одно из наиболее активно изучаемых в настоящее время редких генетических заболеваний из группы цилиопатий с тотальным поражением респираторного тракта и различными дефектами латеральности органов, включая аномалии положения сердца (декстрокардия, мезокардия), нарушения ротации кишечника, асплению / полисплению и обратное расположение магистральных сосудов [4, 5]. По стати-

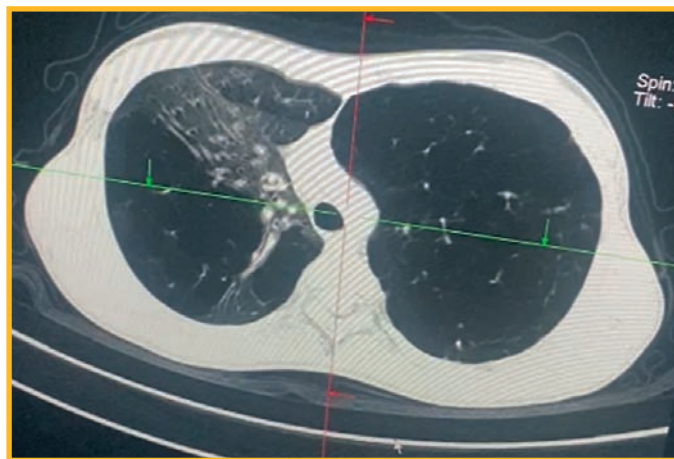
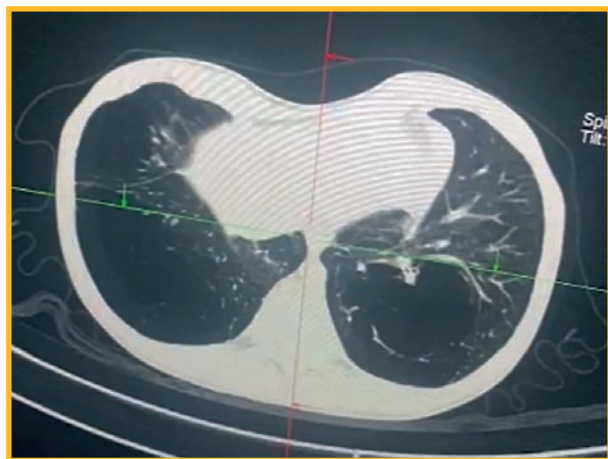


Рис. 4. Компьютерная томограмма пациентки № 2 с двусторонней пневмонией на фоне врожденной лобарной эмфиземы в 11 лет
Figure 4. Computed tomography scan of an 11-year-old Patient No.2 showing bilateral pneumonia associated with congenital lobar emphysema

стике в 50–60 % случаев может определяться синдром Зиверта–Картагенера, характеризующийся клинической триадой: *situs inversus*, хронический риносинусит и бронхоэктазы, при которых вероятна ранняя диагностика [11–13].

Наиболее тяжело протекающие клинические формы ПЦД могут стартовать с рождения, что и продемонстрировано по данным клинического наблюдения № 1, где представлены все этапы развития типичной клинической картины, связанной с нарушением мукоцилиарного клиренса, начиная от респираторного дистресс-синдрома доношенного новорожденного до прогрессирующей осложненной хронической патологии со стороны ЛОР-органов и нижних дыхательных путей, хотя фенотип с синдромом Зиверта–Картагенера у пациента отсутствует. При диагностике ПЦД наиболее доступным и широко используемым методом первичной визуализации является компьютерная видеомикроскопия высокоскоростной съемки (*High-Speed Video microscopy Analysis* — HSWA), которая позволяет оценить частоту и паттерн биения ресничек *ex vivo*. Также для разработки возможной таргетной терапии этого тяжелого инвалидизирующего заболевания необходимо проведение ДНК-диагностики [5, 14, 15].

Что касается клинического наблюдения № 2, то следует подчеркнуть, что ВЛЭ — это редкая (1 случай на 20 000–30 000 новорожденных) аномалия, характеризующаяся гипервентиляцией одного или нескольких сегментов легкого с растяжением паренхимы из-за повышения внутрибронхиального давления (этому может способствовать первый вдох новорожденного), выявляемая преимущественно в период новорожденности и младшем детском возрасте [16, 17].

По литературным данным, почти у 50 % пациентов симптомы проявляются при рождении или в первые 6 мес. жизни с развитием тяжелой ДН, при которой требуется респираторная поддержка. Это состояние вызывает вентиляционно-перфузионные несоответствия различной степени, приводящие к гипоксии, что продемонстрировано в анамнезе у пациентки № 2. Описанные трудности с кормлением и дыханием, хрипы, втяжение грудной клетки и цианоз, рецидивирующие респираторные инфекции из-за схожих симптомов приводили к установлению диагнозов пневмония с обструктивным синдромом или пневмоторакс. Врачей должен настораживать рецидивирующий характер тяжелых эпизодов обструкции с развитием ДН на фоне респираторной инфекции, которые могут осложняться пневмотораксом или развитием легочной гипертензии, особенно у доношенного ребенка. Необходимо раннее проведение РКТ ОГК для выявления возможного порока развития. Локальная ВЛЭ может протекать в бессимптомной форме и часто становится находкой в более старшем возрасте. По данным клинического наблюдения № 2 раннее двухстороннее эмфизематозное поражение легких привело к развитию тяжелой хронической ДН и клинически проявлялось непереносимостью физической нагрузки с появлением одышки и десатурации, развитием тяжелой БЭН, компенсаторной деформации грудной клетки и выраженным снижением функции легких.

Вопросы лечения пороков развития бронхолегочной системы также остаются областью активных дискуссий и научного поиска. Ввиду редкости заболеваний и отсутствия масштабных рандомизированных контролируемых исследований в современной клинической практике доминирует эмпирический подход. Лечащие врачи вынуждены адаптировать терапевтические стратегии доказанной эффективности при других хронических респираторных патологиях, имеющих сходные патофизиологические черты, прежде всего при МВ и бронхоэктазах, не ассоциированных с МВ. Основу симптоматического и профилактического лечения составляют муколитическая, антимикробная и кинезиотерапия, а также физическая реабилитация.

Диагностика ВЛЭ базируется на лучевых методах исследования. РКТ ОГК — метод выбора для подтверждения диагноза, определения топика поражения и исключения других врожденных аномалий (кистозно-аденоматозной мальформации, секвестрации и др.), позволяющий заподозрить патологию по следующим характерным признакам:

- гиперпрозрачность пораженной доли;
- смещение средостения в здоровую сторону;
- ателектаз прилежащих сегментов.

По данным клинического наблюдения именно по результатам РКТ ОГК верифицировано двустороннее поражение, оценена его распространенность и определена дальнейшая тактика ведения. Однако принимая во внимание возможную роль дефицита альфа-1-антитрипсина в развитии ВЛЭ, отсутствие соответствующего тестирования является ограничением данного наблюдения, что должно быть учтено в дальнейшем.

Заключение

Несмотря на значительные достижения в области генетики и имидж-диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний легких, при трансляции этих знаний в рутинную клиническую практику требуется преодоление существенных диагностических и терапевтических барьеров. Для ранней диагностики необходим тщательный сбор анамнеза пациента, интеграция скрининговых шкал в практику педиатров, создание общероссийского регистра врожденных патологий с целью систематизации данных о фенотип-генотипических корреляциях и оптимизации лечебно-диагностического алгоритма.

Таким образом, при межпрофессиональном взаимодействии врачей различных специальностей следует ожидать улучшения результатов диагностики и лечения.

Литература

1. Marini T., Hobbs S.K., Chaturvedi A., Kaproth-Joslin K. Beyond bronchitis: a review of the congenital and acquired abnormalities of the bronchus. *Insights Imaging*. 2017; 8 (1): 141–153. DOI: 10.1007/s13244-016-0537-y.
2. Улищенко И.А., Дмитриев А.В., Гудков Р.А., Пак В.И. Клинико-статистическая характеристика и факторы риска у детей с бронхиальной астмой, имеющих коморбидную патологию.

- Наука молодых (*Eruditio Juvenium*). 2022; 10 (2): 129–136. DOI: 10.23888/HMJ2022102129-136.
- Рыбакова И.В., Королева И.В., Хижняк А.В. и др. Клинический случай ранней диагностики и лечения первичной цилиарной дискинезии (синдрома Картагенера). *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (4): 313–316. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-313-316.
 - 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.
 - Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
 - Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 20–31. DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840.
 - Кирюшин В.А., Боботина Н.А., Демченко М.А., Моталова Т.В. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на частоту врожденных пороков развития (на примере региона). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2023; 31 (1): 29–36. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109333.
 - Kapania E.M., Stern B.M., Sharma G. Primary ciliary dysfunction. [Updated: November 22, 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448201/>
 - Myers N.A. Congenital lobar emphysema. *Aust. N.Z. J. Surg.* 1960; 30: 32–35. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1960.tb03081.x.
 - Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераскин В.И., Разумовский А.Ю. Врожденная лобарная эмфизема у детей. *Хирургия*. 1978; (3): 45–49.
 - Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. и др. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63 (6): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87.
 - Ibrahim R., Daoud H. Kartagener syndrome: a case report. *Can. J. Respir. Ther.* 2021; 57: 44–48. DOI: 10.29390/cjrt-2020-064.
 - Queiroz R.M., Filho F.B. Kartagener's syndrome. *Pan. Afr. Med. J.* 2018; 29: 160. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.160.14927.
 - Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский Совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
 - Mitchison H.M., Shoemark A. Motile cilia defects in diseases other than primary ciliary dyskinesia: The contemporary diagnostic and research role for transmission electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* 2017; 41 (6): 415–427. DOI: 10.1080/01913123.2017.1370050.
 - Mukhtar S., Sharma S., Trowel D.E. Congenital lobar emphysema. [Updated: July 19, 2024]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560602/>
 - Benbouziane N., Larda L., Pongo C. et al. Congenital lobar emphysema in children: a case series. *Cureus*. 2023; 15 (11): e49416. DOI: 10.7759/cureus.49416.
 - the bronchus. *Insights Imaging*. 2017; 8 (1): 141–153. DOI: 10.1007/s13244-016-0537-y.
 - Ulishchenko I.A., Dmitriev A.V., Gudkov R.A., Pak V.I. [Clinical and statistical characteristics and risk factors in children with bronchial asthma who have comorbid pathology]. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022; 10 (2): 129–136. DOI: 10.23888/HMJ2022102129-136 (in Russian).
 - Rybakova I.V., Koroleva I.V., Khizhnyak A.V. et al. [Early diagnosis and treatment in patient with a primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): case report]. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (4): 313–316. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-313-316 (in Russian).
 - Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitsky Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: a review of the 2022 draft clinical guidelines]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
 - Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
 - Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tsygina E.N. et al. [Primary ciliary dyskinesia in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018; 15 (1): 20–31. DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840 (in Russian).
 - Kiryushin V.A., Bobotina N.A., Demchenko M.A., Motalova T.V. [Influence of atmospheric air pollution on frequency of congenital anomalies (on an example of a region)]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2023; 31 (1): 29–36. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109333 (in Russian).
 - Kapania E.M., Stern B.M., Sharma G. Primary ciliary dysfunction. [Updated: November 22, 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448201/>
 - Myers N.A. Congenital lobar emphysema. *Aust. N.Z. J. Surg.* 1960; 30: 32–35. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1960.tb03081.x.
 - Isakov Yu.F., Stepanov E.A., Geras'kin V.I., Razumovskiy A.Yu. [Congenital lobar emphysema in children]. *Khirurgiya*. 1978; (3): 45–49 (in Russian).
 - Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitsky Yu.L. et al. [Rare mutation of the CCNO gene in patients with primary ciliary dyskinesia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63 (6): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87 (in Russian).
 - Ibrahim R., Daoud H. Kartagener syndrome: a case report. *Can. J. Respir. Ther.* 2021; 57: 44–48. DOI: 10.29390/cjrt-2020-064.
 - Queiroz R.M., Filho F.B. Kartagener's syndrome. *Pan. Afr. Med. J.* 2018; 29: 160. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.160.14927.
 - Novak A.A., Mizernitsky Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: current state of the problem and future prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
 - Mitchison H.M., Shoemark A. Motile cilia defects in diseases other than primary ciliary dyskinesia: The contemporary diagnostic and research role for transmission electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.* 2017; 41 (6): 415–427. DOI: 10.1080/01913123.2017.1370050.
 - Mukhtar S., Sharma S., Trowel D.E. Congenital lobar emphysema. [Updated: July 19, 2024]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560602/>
 - Benbouziane N., Larda L., Pongo C. et al. Congenital lobar emphysema in children: a case series. *Cureus*. 2023; 15 (11): e49416. DOI: 10.7759/cureus.49416.

Поступила: 18.01.26
Принята к печати: 18.03.26

References

- Marini T., Hobbs S.K., Chaturvedi A., Kaproth-Joslin K. Beyond bronchitis: a review of the congenital and acquired abnormalities of

Received: January 18, 2026
Accepted for publication: March 18, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Стежкина Елена Викторовна — к. м. н., доцент 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; врач аллерголог-пульмонолог Государственного бюджет-

ного учреждения Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7» Министерства здравоохранения Рязанской области; тел.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

Elena V. Stezhkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics, Rязан State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

Allergist-Pulmonologist, State Budgetary Institution of the Ryazan region "City children's clinic No.7", Healthcare Ministry of the Ryazan region; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polus1972@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0787>)

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) 97-18-34; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN-код: 2199-635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

Nataliya A. Belykh, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics, Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-34; e-mail: nbelyh68@mail.ru (SPIN-code: 2199-635; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5533-0205>)

Костылева Таисия Андреевна — врач-педиатр, ординатор 2-го года обучения по специальности «Фтизиатрия» кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-стажер-фтизиатр Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (4912) 97-18-18; e-mail: kostylevataisia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9174-101X>)

Taisiia A. Kostyleva, Pediatrician, Second-Year Resident, "Phthisiology" specialty, Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Clinical Intern, Tuberculosis Trainee Doctor, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary"; tel.: (4912) 97-18-18; e-mail: kostylevataisia@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9174-101X>)

Смирнова Вера Владимировна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 36-32-95; e-mail: svera1966@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-0267>)

Vera V. Smirnova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Children's

Clinical Hospital named after N.V.Dmitrieva"; tel.: (4912) 36-32-95; e-mail: svera1966@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-0267>)

Чадин Валентин Викторович — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В.Дмитриевой»; тел.: (4912) 72-02-45; e-mail: Chadinvalentin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6112-2277>)

Valentin V. Chadin, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, State Budgetary Institution of the Ryazan Region "Regional Children's Clinical Hospital named after N.V.Dmitrieva"; tel.: (4912) 72-02-45; E: Chadinvalentin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6112-2277>)

Болтенкова Дарья Сергеевна — студентка VI курса 1-й группы педиатрического факультета 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: darya_boltenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5694-5729>)

Daria S. Boltenkova, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: darya_boltenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5694-5729>)

Бусько Инна Олеговна — студентка VI курса 1-й группы педиатрического факультета 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: innabusko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4657-4463>)

Inna O. Busko, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: innabusko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4657-4463>)

Христич Полина Павловна — студентка III курса педиатрического факультета 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: polinakhristich@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0535-8576>)

Polina P. Khristich, 3rd Year Student, Faculty of Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (4912) 97-18-77; e-mail: polinakhristich@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0535-8576>)

Участие авторов

Стежкина Е.В. — редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи для публикации, является лечащим врачом описываемых пациентов

Белых Н.А. — ответственность за целостность всех частей статьи

Костылева Т.А. — участие в сборе и обработке материала, редактирование текста

Смирнова В.В. — участие в сборе медицинской документации, обработка и анализ результатов исследования

Чадин В.В. — участие в сборе медицинской документации

Болтенкова Д.С. — написание и редактирование текста, личная курация пациента

Бусько И.О. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста, личная курация пациента

Христич П.П. — участие в разработке концепции и дизайна

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

Stezhkina E.V. — edited the text and approved the final version of the article for publication; she was the treating physician of the patients described

Belykh N.A. — was responsible for the integrity of all parts of the article

Kostyleva T.A. — participated in collecting and processing the material, and edited the text

Smirnova V.V. — participated in collecting medical documentation, and processed and analyzed the study results

Chadin V.V. — participated in collecting medical documentation

Boltenkova D.S. — wrote and edited the text, and managed one patient

Busko I.O. — analyzed and interpreted the obtained data, edited the text, and managed one patient

Khristich P.P. — participated in the development of the concept and design

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

Семейный случай первичной цилиарной дискинезии или редких вариантов в гене *DNAAF11*

Т.А.Киян¹ ✉, А.Г.Демченко¹, С.А.Смирнихина¹, Е.Е.Брагина^{1,2}, Е.Е.Лотник¹, О.А.Шагина¹,
Е.И.Кондратьева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

Резюме

Ген *DNAAF11*, также известный как *LRRC6*, имеет аутосомно-рецессивное наследование и играет ключевую роль в процессе сборки динеинов — белков, необходимых для нормальной работы ресничек. Мутации в данном гене могут приводить к развитию первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) — редкого наследственного заболевания, характеризующегося нарушением функции реснитчатого эпителия и проявляющегося преимущественно в респираторной системе, а также других органах. Дефекты динеиновых ручек, связанные с мутациями в гене *DNAAF11*, вызывают нарушение их ритмичного движения и приводят к застою слизи, хроническим воспалительным процессам и повышенной восприимчивости к инфекциям дыхательных путей. **Целью** данной работы является описание семейного клинического наблюдения за матерью и ее сыном с подтвержденным диагнозом ПЦД. В рамках исследования выявлена мутация в гене *DNAAF11* у обоих пациентов: у матери — в гомозиготном состоянии (NM_012472.6: c.436G>C), а у сына — в компаунд-гетерозиготном состоянии: один NM_012472.6: c.436G>C вариант, который получен от мамы, и не описанный ранее генетический вариант NM_012472.6: c.1011A>G, унаследованный от отца. Диагноз ребенка подтвержден с помощью сегрегационного анализа. **Материалы и методы.** Для диагностики ПЦД использовались молекулярно-генетическое исследование, сегрегационный анализ, видеомикроскопия и электронная микроскопия реснитчатого эпителия, ALI-культивирование, иммунофлуоресцентное окрашивание. **Заключение.** Для целенаправленного поиска заболевания внутри семьи подчеркивается важность генетического консультирования семей, в которых проживают пациенты с ПЦД. Впервые ообнаруженные мутации расширяют спектр вариантов в гене *DNAAF11*, связанных с дефектами ресничек при ПЦД, что обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования. Ранняя диагностика способствует не только своевременному началу лечения, но и предотвращению прогрессирования заболевания и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, ген *DNAAF11*, диагностика, реснитчатые клетки, ALI-культивирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка технологии диагностики первичной цилиарной дискинезии на основе комплексной оценки функции реснитчатого эпителия респираторного тракта» (регистрационный номер 123052200004-3).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» (протокол № 4 от 19.04.21). От пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

© Киян Т.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Киян Т.А., Демченко А.Г., Смирнихина С.А., Брагина Е.Е., Лотник Е.Е., Шагина О.А., Кондратьева Е.И. Семейный случай первичной цилиарной дискинезии или редких вариантов в гене *DNAAF11*. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 325–334. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4804

A familial case of primary ciliary dyskinesia or/rare variants in the *DNAAF11* gene

Tatiana A. Kyian¹ ✉, Anna G. Demchenko¹, Svetlana A. Smirnikhina¹, Elizaveta E. Bragina^{1,2},
Ekaterina E. Lotnik¹, Olga A. Shchagina¹, Elena I. Kondratyeva^{1,3}

¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² A.N.Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

³ Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

Abstract

The *DNAAF11* gene, also known as *LRRC6*, follows autosomal recessive inheritance and plays a key role in the assembly of dynein, a protein necessary for the normal functioning of cilia. Mutations in this gene can lead to primary ciliary dyskinesia (PCD), a rare hereditary disease characterized by impaired function of the ciliated epithelium, primarily in the respiratory system but also in other organs. Defects in dynein arms associated with mutations in the *DNAAF11* gene disrupt their rhythmic movement, leading to mucus stagnation, chronic inflammatory processes, and increased susceptibility to respiratory tract infections. **The aim** of this work is to describe the clinical case of a family consisting of a mother and her son, both with a confirmed diagnosis of PCD. The study revealed a mutation in the *DNAAF11* gene in both patients: the mother's was in a homozygous state (NM_012472.6: c.436G>C), and her son's was in a compound heterozygous state: one NM_012472.6: c.436G>C variant inherited from the mother (not previously described), and the second, NM_012472.6: c.1011A>G, inherited from the father. The child's diagnosis was confirmed by segregation analysis. **Methods.** The PCD diagnosis included: molecular genetic analysis, segregation analysis, video microscopy, electron microscopy of the ciliated epithelium, air-liquid interface (ALI) cell culture, and immunofluorescence staining. **Conclusion.** This clinical case highlights the importance of identifying genetic relationships and features of PCD within families. The newly discovered mutations expand the spectrum of variants in the *DNAAF11* gene associated with ciliary defects in PCD and emphasize the need for molecular genetic studies. Early diagnosis contributes to timely treatment initiation, preventing disease progression and improving patients' quality of life.

Key words: primary ciliary dyskinesia, *DNAAF11* gene, diagnosis, ciliated cells, ALI cell culture.

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

Funding. This work is part of the research project "Development of technology for diagnosing primary ciliary dyskinesia based on a comprehensive assessment of the function of respiratory tract ciliated epithelium" (registration number 123052200004-3).

Ethical review. The study was approved by the ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No.4 dated April 19, 2021). Written informed consent was obtained from patients for the publication of personal medical information in anonymized form.

© Kyian T.A. et al., 2026

For citation: Kyian T.A., Demchenko A.G., Smirnikhina S.A., Bragina E.E., Lotnik E.E., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I. A familial case of primary ciliary dyskinesia or/rare variants in the *DNAAF11* gene. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 325–334. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4804

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это одна из форм цилиопатий, генетических заболеваний, которые затрагивают структуру и функцию ресничек. Являясь редким заболеванием, ПЦД чаще всего наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена дефектами подвижности ресничек [1]. У пациентов с этим состоянием наблюдаются неонатальные респираторные расстройства, хронический влажный кашель, патология ЛОР-органов, а также прогрессирующее хроническое воспаление и повреждение стенок бронхов, которое приводит к развитию бронхоэктазов. Помимо этого, могут возникать нарушения латеральности органов, включая пороки сердца, а также бесплодие в зрелом возрасте. Распространенность ПЦД составляет примерно 1 случай на 10 000–30 000 новорожденных, однако эти цифры, по всей вероятности, недооценены [2, 3]. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза при респираторных осложнениях, связанных с этим заболеванием. ПЦД характеризуется высокой генетической гетерогенностью: на сегодняшний день выявлены мутации, вызывающие заболевание, в > 60 различных генах, среди которых выделяется ген *LRRC6* (в соответствии с новой номенклатурой — *DNAAF11*) [4].

Ген *DNAAF11* кодирует цитоплазматический белок, состоящий из 463 аминокислот, который экспрессируется в подвижных реснитчатых клетках, включая клетки семенников и респираторные эпителиальные клетки. Впервые роль этого гена как причины первичной цилиарной дискинезии описана в 2012 г. [5]. По результатам исследований на животных моделях показано, что отсутствие белка *DNAAF11* приводит к снижению подвижности ресничек, поскольку он иг-

рает важную роль в правильной сборке аксоном внутренних и внешних динеиновых ручек, необходимых для нормальной функции ресничек [6, 7]. Мутации в данном гене могут вызывать нарушение движения ресничек дыхательных путей и жгутиков сперматозоидов. При наличии вариантов в гене *DNAAF11* у 50 % пациентов наблюдается транспозиция внутренних органов (*situs inversus*). Предполагается, что заболевания, связанные с мутациями *DNAAF11*, составляют около 3 % от всех зарегистрированных случаев ПЦД [5, 8].

Целью данной работы являлось описание клинического наблюдения семейной ПЦД у пациентки и ее сына с впервые выявленным вариантом в гене *DNAAF11*.

Молекулярно-генетическое исследование

ДНК пациентов была выделена из периферической крови с помощью набора реагентов *Qiagen* согласно протоколу производителя.

Анализ ДНК пациента выполнен на секвенаторе нового поколения *Illumina NextSeqDx 500* с использованием реагентов *SeqCap EZ HyperCap Workflow*. К названию выявленных вариантов применялась номенклатура HGVS*. Данные полноэкзомного секвенирования обрабатывались с использованием стандартного автоматизированного алгоритма анализа данных, предлагаемого компанией *Illumina***. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовались проекты-образцы «1 000 геномов», ESP6500, *gnomAD* (v.3.1.2) и *RuExac* (база данных вариантов, полученных при полноэкзомном секвенировании (WES, CES) в Федеральном госу-

* <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>

** <https://basespace.illumina.com>

дарственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» — ФГБНУ «МГНЦ»).

Выполнены проверка данных полноэкзомного секвенирования методом автоматического секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе *Applied Biosystems 3500 xL*, а также исследование ДНК матери, сына и отца при использовании набора *Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США)* согласно протоколу производителя. В качестве эталонной последовательности для гена *DNAAF11* использовалась ссылка из базы данных *RefSeq: DNAAF11 NM_012472.6*. Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у отца и сына выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *DNAAF11* (NM_012472.6): с.1011A>G, р.(Gln337=) в гетерозиготном состоянии.

Оценка патогенности данного варианта в исследуемых образцах проведена в соответствии с российскими рекомендациями по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS) (табл. 1).

Метод видеомикроскопического анализа функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов и ALI-культур. Образцы биопсии и ALI-клетки помещались на предметные стекла в предварительно подогретую среду. Для видеомикроскопии использовались микроскоп *Vert A1 (Zeiss, Китай)* и съемный КМОП-сенсор *Sony Exmor CMOS* разрешением 1,5 МП $\frac{1}{2}$.9 (E3ISPM01500KPA, Sony, Япония). Видеоизображения анализировались с помощью разработанной программы [9].

Трансмиссионная электронная микроскопия. Для оценки ультраструктурных изменений в реснитчатом эпителии биоптаты исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой *Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плзэнтон, Калифорния, США)* при 80 кВ [10].

Получение клеточных культур. Первичные эпителиальные клетки человека были получены из биоптата слизистой оболочки носа. Данные клетки культивировались на культуральном пластике, дифференцировка первичных эпителиальных клеток в реснитчатые клетки проводилась методом культивирования на границе раздела фаз «воздух / жидкость» (ALI) [11].

Иммунофлуоресцентное исследование. Иммунофлуоресцентное окрашивание ALI-культур проводилось на маркеры наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5) и маркер реснитчатых клеток (β -тубулин) [12].

Таблица 1
Последовательность праймеров
Table 1
Primer sequence

Название	Последовательность (5' → 3')	Длина
DNAAF11 9F	GCATGGATATTTAAACGCC	21
DNAAF11 9R	CTTAAAAACATTGAGGCACCACAGC	26

Объектом исследования являлась семья из 4 человек, у 2 из которых выявлена ПЦД. Пациенты наблюдались в ФГБНУ «МГНЦ».

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» № 4 от 19.04.21. От пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 38 лет с синдромом Зиверта—Картагенера (СЗК). Из анамнеза известно, что после рождения она перенесла пневмонию. С 2-летнего возраста отмечался постоянный влажный кашель, заложенность носа, частые и затяжные бронхиты с практически постоянным отделением мокроты. В 8-летнем возрасте диагностирован СЗК. В возрасте 14 лет перенесла хронический бронхит с частыми ежегодными обострениями, диагностированы полипы носа, проведены многократные полипэктомии. Неоднократно в период обострений получала стационарное лечение, при госпитализациях выполнялись бронхоскопии для санации бронхиального дерева и внутривенная антибактериальная терапия. Отитами не болела, снижение слуха не диагностировалось.

В 17-летнем возрасте у пациентки наблюдалось увеличение выделения мокроты в объеме 100–150 мл в сутки, на фоне данного обострения была госпитализирована для стационарного лечения. В этом возрасте у пациентки впервые диагностированы бронхоэктазы в нижних долях обоих легких, также выявлен пневмоторакс слева. В течение первых суток госпитализации выросла дыхательная недостаточность до II степени, в связи с этим выполнено дренирование левой плевральной полости.

В 24-летнем возрасте по результатам бактериологического исследования мокроты обнаружена *Haemophilus influenzae* 8×10^7 . По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) — без динамики по сравнению с результатами 2002 г. (в возрасте 17 лет). По данным КТ околоносовых пазух выявлены полипы носа и хронический риносинусит.

В течение 12 лет пациентке регулярно проводилось микробиологическое исследование мокроты с хроническим высевом *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 , *Staphylococcus aureus* 3×10^1 , *Streptococcus viridans* 10^6 , в посеве из носа регулярно выделялись *P. aeruginosa* 3×10^1 , *S. aureus* 5×10^1 .

Пациентка замужем, самостоятельно забеременеть не смогла, в анамнезе 2 попытки экстракорпорального

Таблица 2
Динамика показателей спирометрии у пациентки
Table 2
Spirometry indicators of the patient over time

Год	Возраст пациентки, годы	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
2002	16	78	71,2
2009	23	74	66
2017	31	70	60
2019	33	68	59
2022	37	66	55
2023	38	68	57

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

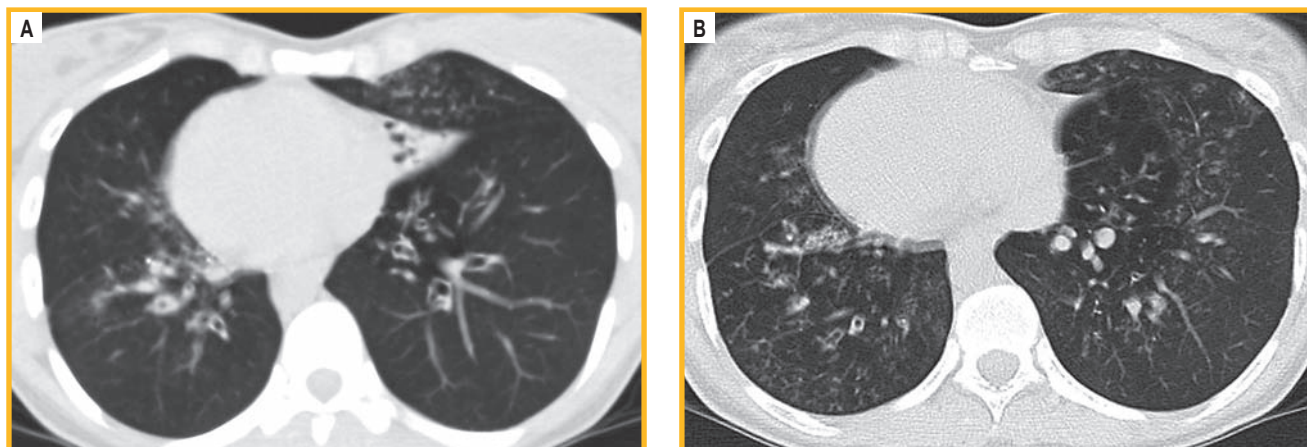


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (2022): визуализируется полная инверсия органов средостения и брюшной полости на уровне исследования. В нижних долях обоих легких определяются множественные цилиндрические бронхоэктазы с перибронхиальными участками «матового стекла», некоторые бронхоэктазы со слизисто-гнойными пробками. Средняя доля, расположенная слева, полностью ателектазирована. Внутри ателектаза имеются тракционные бронхоэктазы

Figure 1. Chest CT scan from 2022: complete inversion of the mediastinal and abdominal organs is visualized at the examination level. Multiple cylindrical bronchiectases with peribronchovascular ground-glass opacities are identified in the lower lobes of both lungs, some of which contain mucopurulent plugs. The left middle lobe is completely atelectatic. Traction bronchiectases are present within the atelectatic area

оплодотворения (ЭКО), в 2015 г. со второй попытки ЭКО родила двойню — девочку и мальчика. С рождения у дочери — открытое овальное окно без гемодинамических изменений, никаких патологических проявлений со стороны респираторного тракта не отмечалось, у сына — постоянный влажный кашель, преимущественно в ночное время, постоянная заложенность носа и частые обструктивные бронхиты. У супруга проявлений заболевания со стороны органов респираторного тракта не выявлено.

Начиная с 2002 г., отмечается ухудшение показателей спирометрии. В табл. 2 представлены данные функции внешнего дыхания (ФВД) с 2002 по 2023 г. После пробы с сальбутамолом значимых изменений в показателях ФВД не зарегистрировано.

При проведении бодиплетизмографии в возрасте 37 лет (2022) диагностировано нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу среднетяжелой степени выраженности (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 55 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 66 %_{долж.}), снижение скоростных показателей форсированного выдоха. Увеличение остаточного объема легких до 166 % и его доли в общей емкости легких. Гиперинфляция легких: увеличение доли функционирующей остаточной емкости легких в общей емкости легких до 143 %. Снижение жизненной емкости легких до 72 %_{долж.} за счет снижения емкости вдоха. Нарушения диффузионной способности легких легкой степени (66 %_{долж.}).

При бронхоскопии диагностирован двусторонний гнойный эндобронхит, проведена санация трахеобронхиального дерева.

По данным КТ околоносовых пазух (2022) — полипы носа и хронический риносинусит.

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена декстрокardia, порока сердца не установлено. Обнаружена дисфункция правого желудочка в виде дилатационной гипертрофии. Во время кардиологического осмотра установлен диагноз хроническое легочное сердце, который проявлялся умеренной легочной гипертензией и правожелудочковой рестриктивной кардиомиопатией.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлена инверсия (транспозиция) всех

внутренних органов, а также правосторонняя пиелоектазия и расширение прилоханочного отдела мочеточника.

В 2022 г. пациентка получала бронхолитический препарат длительного действия (Сибри Бризхалер 50 мкг по 100 мкг в сутки), муколитические препараты в виде сиропов, разжижающих и стимулирующих секрецию и активирующих мукоцилиарный клиренс. В 2022 г. в течение 7 дней получала антибактериальную терапию *per os*.

Семейный анамнез: бабушка пациентки страдала бронхиальной астмой, у родного брата диагностирована шизофрения в 20-летнем возрасте. Родной брат супруга страдает аллергическим риноконъюнктивитом и дерматитом.

При осмотре в возрасте 38 лет (2023): рост — 163 см, масса тела — 53 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 19,9 кг/м². Частота дыхательных движений — 18 в минуту, частота сердечных сокращений — 70 в минуту, оценка по шкале PICADAR — 11 баллов. Жалобы на влажный кашель с выделением гнойной мокроты до 50–60 мл в сутки, умеренную заложенность носа, больше ночью, постоянную слабость, усталость, частые (7–8 раз в год) острые респираторные инфекции (ОРИ), невозможность полноценно работать.

Состояние средней степени тяжести, отмечается незначительная заложенность носа. Деформации ногтевых пластинок и ногтевых фаланг кистей и стоп не выявлено. Аускультативно дыхание жесткое, влажные среднепузырчатые хрипы в нижних отделах. Кашель влажный, продуктивный.

После установления диагноза в 2023 г. при регулярном наблюдении в период 2023–2024 гг. получала противовоспалительную терапию (азитромицин), проводилось лечение хронического риносинусита (мометазона фураат). Пациентка получила 3 курса стационарного лечения с внутривенным введением 2 антибактериальных препаратов синергического действия в течение 14 дней. Дважды проведена антибактериальная терапия препаратами группы фторхинолонов в связи с ОРИ.

На фоне адекватной терапии отмечалось снижение частоты обострений до 1–2 в год, уменьшение кашля, а также снижение объема выделяемой мокроты до 10–15 мл в сутки. Пациентка отмечает уменьшение усталости и слабости, повышение уровня общей работоспособности.

Клиническое наблюдение № 2

7-летний сын пациентки, данные которой представлены в клиническом наблюдении № 1. Жалобы на кашель преимущественно в ночное время без явной причины. В течение нескольких лет отмечалась постоянная заложенность носа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й многоплодной беременности (в исходе 2-й попытки ЭКО), протекавшей в I триместре (в 5–6 нед.) с кровотечением, во II триместре — без особенностей, в III триместре (в 34–35 нед.) — с отеками; от 1-х оперативных родов бихориальной биамниотической двойней на 38-й неделе, масса тела при рождении — 2 900 г, рост — 48 см, 6 / 7 баллов по шкале Апгар. Головное предлежание обоих плодов. Состояние при рождении ребенка было тяжелым за счет острой дыхательной недостаточности, симптомов инфекционного токсикоза, внутриутробной пневмонии. Проводилась искусственная вентиляция легких в течение 24 ч. На 2-е сутки переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Проведен неонатальный скрининг.

Начиная с возраста 1 года отмечались частые ОРВИ и бронхиты, на фоне острой респираторной вирусной инфекции получал ингаляции с ипратропия бромидом / фенотеролом и будесонидом с положительным эффектом. В возрасте 2,5 года в гемограмме отмечалась эозинофилия — 18 % (1,3 кл. / мкл), 14 % (0,8 кл. / мкл), 12 % (0,7 кл. / мкл). В динамике, по данным аллергопанели выявлена сенсibilизация к пыльце березы, дуба, домашней пыли, шерсти животных. В течение нескольких лет родители отмечали у ребенка эпизоды заложенности носа в весенне-зимний период.

Со слов матери, в 2022 г. отмечались эпизоды бронхообструкции без проявлений ОРВИ. В марте 2023 г. ребенок получал стационарное лечение, установлен диагноз бронхиальная астма смешанной формы, легкого течения, полиноз.

Для исключения муковисцидоза ребенку проведена потовая проба на аппарате *Nanoduct*, получен нормальный результат 39 ммоль / л, поток пота — 4,5 г / м².

Бактериологическое исследование мазка из зева: *S. aureus* — 2 КОЕ, отделяемого из носа: *S. aureus* — 10³.

По результатам ЭхоКГ полости сердца не увеличены, клапанный аппарат не изменен, фракция выброса — 65 %.

Диагностировано повышение С-реактивного белка (8, 95 мг / л (норма — 0–5 мг / л)).

Общий IgE — 414 МЕ / мл (норма — 155 МЕ / мл).

Данные фиброларингоскопии (2023): слизистая носа розовая, в носовой полости обнаружена скудная слизь. В носоглотке отмечена гипертрофия аденоидов 2-й степени. Выявлены гиперемия и отечность межчерпаловидной области. Голосовые и вестибулярные складки без изменений.

Заключение: аденоиды 2-й степени, умеренные признаки гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР).

При рентгенологическом исследовании глотки и пищевода с контрастом выявлена недостаточность кардии и гастроэзофагеальный рефлюкс 3-й степени.

Осмотр в возрасте 7 лет:

- оценка по шкале PICADAR — 7 баллов;
- рост — 126 см;
- масса тела — 26 кг;
- ИМТ — 16,6 кг / м².

Состояние оценивается как средней степени тяжести. Обнаружена незначительная заложенность носа. Деформаций ногтевых пластинок и ногтевых фаланг кистей и стоп не выявлено. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы отсутствуют. Во время осмотра отмечался влажный кашель. Спирометрическое исследование (2023) провести не удалось из-за отсутствия комплаенса с ребенком.

Результаты семейной диагностики первичной цилиарной дискинезии

Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру выявлены варианты нуклеотидной последовательности *DNAAF11*(NM_012472.6):c.436G>C p.(Asp146His) и *DNAAF11*(NM_012472.6):c.1011A>G p.(Gln337=) у членов семьи (рис. 2).

У пациентки обнаружен патогенный вариант c.436G>C в гомозиготном состоянии. У сына выявлены патогенный вариант c.436G>C и ранее не описанный вариант неясного клинического значения c.1011A>G в компаунд-гетерозиготном состоянии. У отца выявлен вариант c.1011A>G в гетерозиготном состоянии (рис. 3).

При световой микроскопии визуального движения реснитчатого эпителия у пациентки не зарегистрировано, а у ее сына отмечалось нормальное биение ресничек. При использовании программы [9] в нативном препарате и в ALI-культуре полученная частота биения ресничек у пациентки была ниже таковой в группе контроля, что указывало на дискинезию (табл. 3).

По данным трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) у пациентки с СЗК выявлено тотальное отсутствие внутренних и наружных динеиновых ручек, что соответствует дефекту 1-го класса [10], у сына — только отсутствие внутренних динеиновых ручек (см. табл. 3).

Проведено иммунофлуоресцентное исследование ресничек пациентки, ее сына и здорового донора (положительный контроль), полученных методом ALI-культивирования, с использованием маркера реснитчатых клеток (β-тубулин) и маркеров белков наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5). Всеми ALI-культурами показано положительное окрашивание на β-тубулин, что свидетельствует об успешной дифференцировке клеток назального эпителия в реснитчатые клетки (рис. 4). Согласно данным литературы, локализация как DNAI1, так и DNAH5 в реснитчатых клетках должна соответствовать локализации структурного маркера ресничек (в данном случае — β-тубулина) и наблюдаться непосредственно в ресничках (см. рис. 4Е) [11, 12]. При окрашивании на белок наружных динеиновых ручек DNAI1 в реснитчатых клетках пациентки вы-

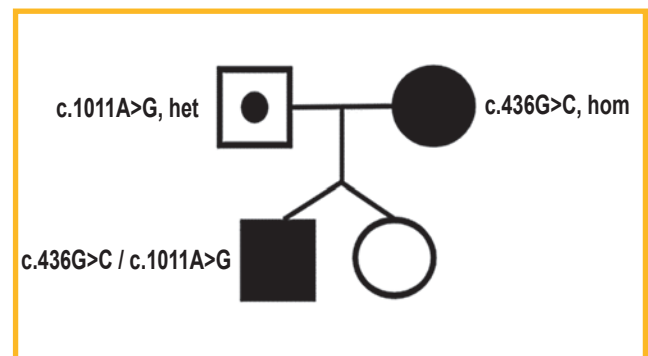


Рис. 2. Родословная семьи
Figure 2. Pedigree of the family

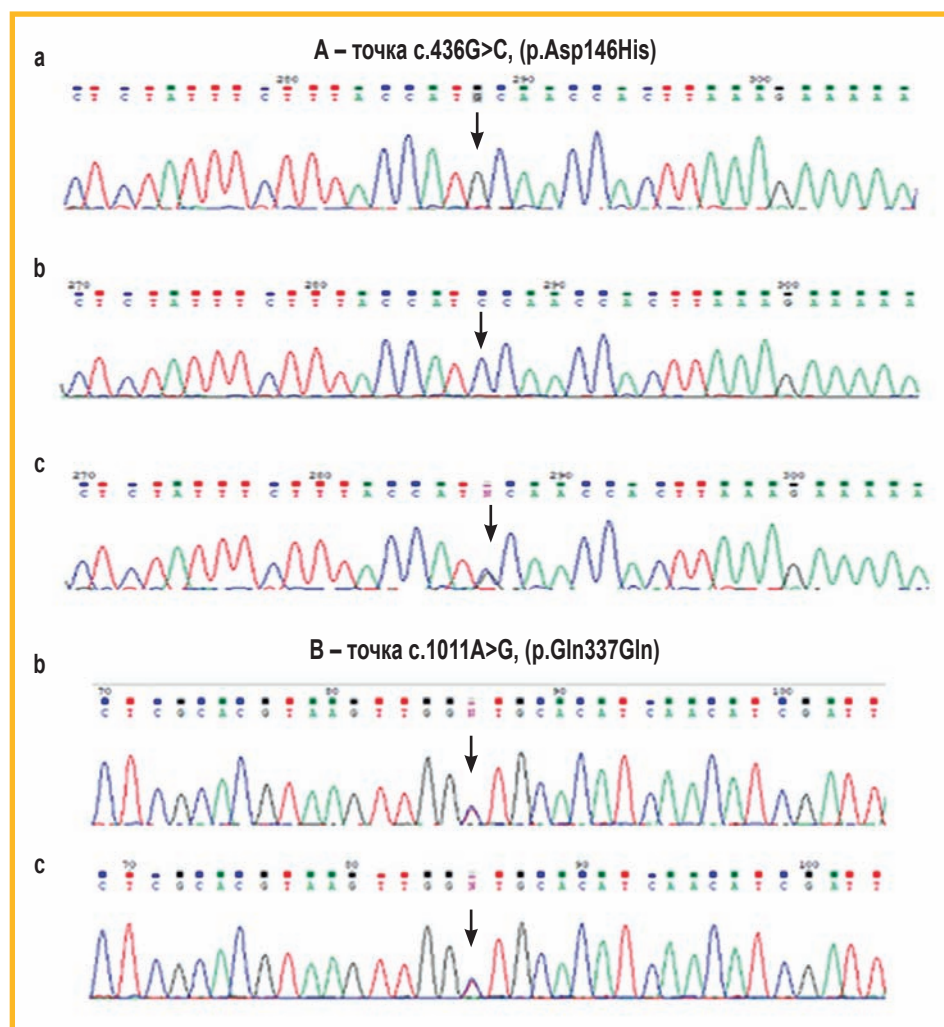


Рис. 3. Хроматограмма по методу Сэнгера: результаты валидации после полноэкзомного секвенирования для семейной линии. Стрелками обозначены позиции выявленных вариантов. А – точка с.436G>C; В – точка с.1011A>G

Примечание: а – мать; б – отец; с – сын.

Figure 3. Chromatogram obtained using the Sanger sequencing method: showing validation results after whole-exome sequencing for the family pedigree. Arrows indicate the positions of identified variants. Panel A – c.436G>C; panel B – c.1011A>G.

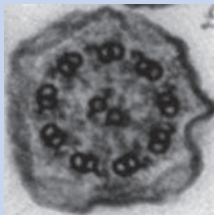
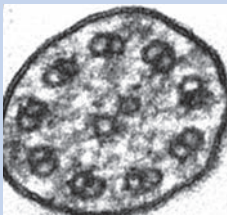
Note: a, mother; b, father; c, son.

Таблица 3

Результаты трансмиссионной электронной микроскопии и частоты биения реснитчатого эпителия при проведении высокоскоростного видеомикроскопического анализа назальных биоптатов реснитчатых клеток (Гц), полученных ex vivo и in vitro

Table 3

Results of transmission electron microscopy and ciliated epithelial beat frequency during high-speed video microscopic analysis of nasal ciliated cell biopsies (Hz) obtained ex vivo and in vitro

Показатель	Контроль	Пациентка	Ребенок
Заключение ТЭМ	Нормальная структура аксономы реснитчатого эпителия	Тотальное отсутствие внутренних динеиновых ручек	В аксономе ресничек не определяются внутренние динеиновые ручки
			
Биение ex vivo (Гц)	7,3 ± 2,1	1,1 ± 0,6	5,3 ± 0,8
Биение in vitro (Гц)	8,6 ± 2,47	1,5 ± 0,4	6,1 ± 1,4

Примечание: ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия.

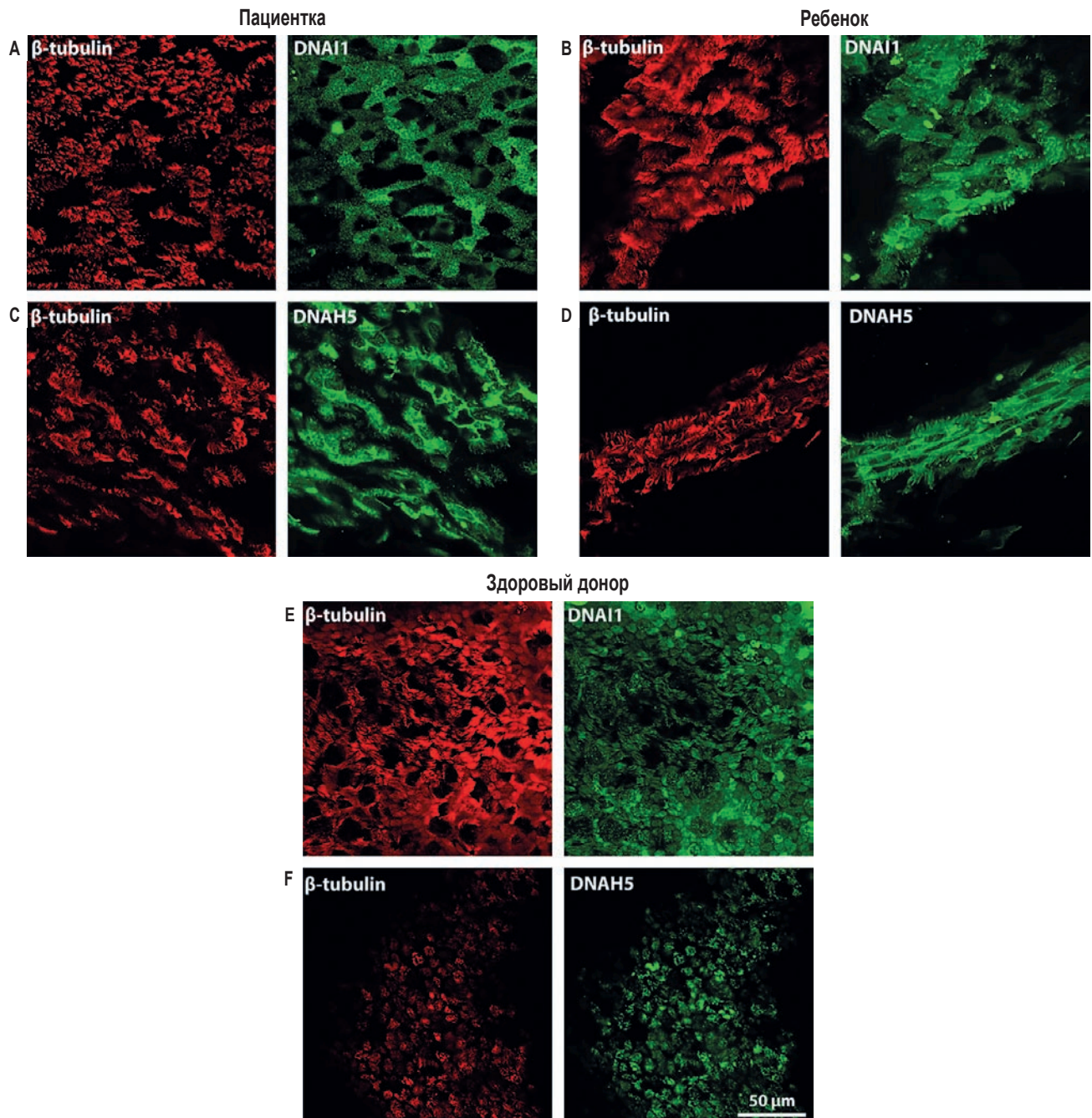


Рис. 4. Флуоресцентные изображения ресничек в ALI-культурах пациентки, ее сына и здорового донора на 24-й день цилиогенеза *in vitro*, окрашенные на маркер ресниччатых клеток (β -тубулин) и маркеры наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5). Шкала 50 мкм [12]

Figure 4. Fluorescent images of cilia in ALI-cultures of the patient, patient's son and healthy donor on the 24th day of ciliogenesis *in vitro* stained to identify the marker of ciliary cells (β -tubulin) and markers of outer dynein arms (DNAI1 and DNAH5). Scale bar, 50 μ m [12]

явлена цитоплазматическая локализация белка, что не соответствует его нормальному расположению (см. рис. 4A). В то же время в клетках сына пациентки наблюдались небольшие участки с правильной локализацией DNAI1, однако также присутствовали области с цитоплазматическим расположением белка (см. рис. 4B). При окраске на белок DNAH5 в клетках как самой пациентки, так и ее сына показано положительное окрашивание в ресничках (см. рис. 4C, D). Однако в клетках пациентки участков с правильной локализацией маркера было меньше по сравнению с клетками сына. Обнаруженные различия в окраске

белков наружных динеиновых ручек между ALI-культурами клеток пациентки и ее сына могут быть обусловлены различиями в патогенных вариантах гена *DNAAF11*. Поскольку продукт гена *DNAAF11*, как и исследуемые маркеры (DNAI1 и DNAH5), играет важную роль в правильной сборке и функционировании наружных динеиновых ручек, гомозиготный вариант с.436 G>C в гене *DNAAF11* приводит к значительным изменениям в локализации белков DNAI1 и DNAH5, тогда как компунд-гетерозиготный вариант с.436G>C/с.1011A>G оказывает на них менее выраженное влияние.

Обсуждение

Проанализирован семейный случай ПЦД с поздней диагностикой (у матери — в 38 лет, у сына — в 7 лет). Учитывая наличие СЗК, у пациентки с постоянным кашлем с обильной мокротой и бронхоэктазами не был установлен диагноз ПЦД до возраста 38 лет. У ее сына изначально была диагностирована бронхиальная астма, а диагноз ПЦД не был заподозрен.

Во время сбора анамнеза о здоровье детей мать отметила, что ее сын болеет значительно чаще, чем дочь, после чего ребенок был приглашен на консультацию и комплексное обследование. Таким образом, диагноз ПЦД был подтвержден у ребенка только в 7-летнем возрасте после проведения ТЭМ, молекулярно-генетического исследования и сегрегационного анализа.

У пациентки наблюдается тяжелое течение заболевания, характеризующееся развитием бронхоэктазов, гнойного эндобронхита с быстрым и значительным снижением функции легких, полипов носа и хроническим высевом *P. aeruginosa*. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии: муколитические средства, включающие сиропы лекарственных средств, разжижающих и стимулирующих секрецию, активирующих мукоцилиарный клиренс, которые получала пациентка, не являются препаратами выбора при ПЦД [3, 14]. Кроме того, антибактериальная терапия проводилась всего в течение 7 дней вместо рекомендуемых 14, что способствует повышению резистентности бактерий. Не проводился регулярный мониторинг микробиологического статуса респираторного тракта. При ухудшении состояния пациентка не получала адекватную внутривенную антибактериальную терапию и супрессивную ингаляционную антибактериальную терапию хронической синегнойной инфекции, в течение 1 года отмечены частые обострения заболевания, при которых противовоспалительной терапии пациентка не получала [3, 15].

Данный пример подчеркивает необходимость своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с ПЦД и сопутствующими осложнениями, что может значительно повлиять на качество их жизни и прогноз заболевания.

Данные исследований российской популяции свидетельствуют о поздней диагностике ПЦД в стране: у детей — в возрасте $6,6 \pm 4,8$ года, а у взрослых — $27,9 \pm 13,8$ года, что свидетельствует об отсутствии достаточных знаний у врачей о данном заболевании.

В данном исследовании представлен клинический и генетический анализ семейного случая ПЦД, связанной с мутациями в гене *DNAAF11* [7, 16]. *E. Kott et al.* показано, что транспозиция внутренних органов подтверждает ключевую роль гена *DNAAF11* в эмбриональных узловых ресничках и встречается в 50 % случаев при выявлении мутаций в данном гене. При исследовании нативного *DNAAF11* в эпителиальных клетках дыхательных путей показано, что в норме он локализуется в цитоплазме реснитчатых клеток, по результатам ТЭМ диагностируется отсутствие вну-

тренних и / или внешних динеиновых ручек [5]. Эти данные согласуются с результатами, полученными у пациентки с СЗК, — тотальным отсутствием динеиновых ручек, а у ее сына — с отсутствием внутренних ручек.

В частности, выявленная мутация, такая как с.436G>C, является миссенс-мутацией, вызывающей нарушение функции белка *DNAAF11* за счет изменений его конформации, которая связана с тяжелым фенотипом [5, 6].

Отсутствие отитов и снижения слуха у пациентов с мутациями в *DNAAF11* также подтверждается данными литературы [7], что свидетельствует о специфической фенотипической картине при генетических нарушениях в данном гене.

Важно отметить, что у ребенка диагностика оказалась более сложной по причине отсутствия СЗК и других характерных симптомов, таких как отиты или снижение слуха, что свидетельствует о вариабельности клинической картины при мутациях в гене *DNAAF11*.

На примере семейного случая ПЦД продемонстрированы сложность диагностики ПЦД, а также подчеркнута необходимость проведения дифференциальной диагностики и обследования родственников пациентов.

В современном мире, в т. ч. в России, используются различные диагностические методы, которые позволяют повысить точность диагностики этого заболевания. В настоящее время в России имеется возможность диагностики ПЦД на основе международных рекомендаций. На семейном примере продемонстрировано использование всех существующих диагностических подходов в отношении ПЦД, реализованное на базе ФГБНУ «МГНЦ». Диагностический поиск у пациентов, при котором требуется междисциплинарное взаимодействие специалистов, должен быть системным и включать в себя несколько этапов, начиная с клинического обследования и заканчивая инструментальными и лабораторными методами, в первую очередь генетическими.

Заключение

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют трудности верификации диагноза и интерпретации полученных результатов у ребенка и его матери, а также низкую информированность специалистов о ПЦД. Важным аспектом является недостаточное внимание к клиническим проявлениям ПЦД на разных этапах оказания медицинской помощи, что особенно актуально при поздней диагностике наследственных заболеваний легких. Это зачастую приводит к тому, что заболевание выявляется при формировании осложнений и необратимого снижения ФВД.

В статье описаны различные современные методы диагностики ПЦД, которые позволили расширить знания о спектре вариантов в гене *DNAAF11*, связанных с дефектами динеиновых ручек реснитчатого эпителия, в виде впервые описанного варианта с.1011A>G.

Литература

- Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
- Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005–2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
- 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.
- Keicho N., Morimoto K., Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J. Hum. Genet.* 2023; 68 (8): 571–575. DOI: 10.1038/s10038-023-01166-w.
- Kott E., Duquesnoy P., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 958–964. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.003.
- Serluca F.C., Xu B., Okabe N. et al. Mutations in zebrafish leucine-rich repeat-containing six-like affect cilia motility and result in pronephric cysts, but have variable effects on left-right patterning. *Development.* 2009; 136 (10): 1621–131. DOI: 10.1242/dev.020735.
- Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Брагина Е.Е. и др. Поздняя верификация первичной цилиарной дискинезии и новые возможности диагностики. *Пульмонология.* 2025. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585.
- Praveen K., Davis E.E., Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 36. DOI: 10.12703/P7-36.
- 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.
- Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А. и др. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.
- 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.
- Demchenko A.G., Kyian T.A., Kondratyeva E.I. et al. CFAP300 Loss-of-function mutations with primary ciliary dyskinesia: evidence from ex vivo and ALI cultures. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (15): 7655. DOI: 10.3390/ijms26157655.
- 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.
- Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.

Поступила: 01.09.25
Принята к печати: 16.11.25

References

- Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
- Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005–2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
- 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.
- Keicho N., Morimoto K., Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J. Hum. Genet.* 2023; 68 (8): 571–575. DOI: 10.1038/s10038-023-01166-w.
- Kott E., Duquesnoy P., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 958–964. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.003.
- Serluca F.C., Xu B., Okabe N. et al. Mutations in zebrafish leucine-rich repeat-containing six-like affect cilia motility and result in pronephric cysts, but have variable effects on left-right patterning. *Development.* 2009; 136 (10): 1621–131. DOI: 10.1242/dev.020735.
- Kondratyeva E.I., Kyian T.A., Bragina E.E. et al. [Late verification of primary ciliary dyskinesia and new diagnostic possibilities]. *Pul'monologiya.* 2025. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585 (in Russian).
- Praveen K., Davis E.E., Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 36. DOI: 10.12703/P7-36.
- Kyian T.A., Smirnikhina 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]. *Pulmonologiya.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
- Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A. et al. [Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205 (in Russian).
- Demchenko A.G., Smirnikhina 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).
- Demchenko A.G., Kyian T.A., Kondratyeva E.I. et al. CFAP300 Loss-of-function mutations with primary ciliary dyskinesia: evidence from ex vivo and ALI cultures. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (15): 7655. DOI: 10.3390/ijms26157655.
- 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).
- Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.

Received: September 01, 2025
Accepted for publication: November 16, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-код: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Head of the Cystic Fibrosis Center, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-code: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Демченко Анна Григорьевна — старший научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Anna G. Demchenko, Senior Researcher, Genome Editing Laboratory, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (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»; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Svetlana A. Smirnikhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Genome Editing; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-код: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, A.N.Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive dis-

orders, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-code: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Лотник Екатерина Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: lotnikk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>)

Ekaterina E. Lotnik, Junior Researcher DNA Diagnostics Laboratory, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: lotnikk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>)

Шагина 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»; 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, Research Centre for Medical Genetics; 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»; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.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, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Киян Т.А. — консультация пациентов, написание текста статьи
Демченко А.Г. — проведение ALI-культивирования, флуоресцентные окрашивание реснитчатых клеток, написание текста статьи
Смирнихина С.А. — методика проведения культивирования, проверка финального варианта текста
Брагина Е.Е. — проведение трансмиссионной электронной микроскопии
Лотник Е.Е. — проведение и описание сегрегационного анализа
Шагина О.А. — анализ молекулярно-генетического исследование
Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kyian T.A. — consultation of patients, writing the text of the article
Demchenko A.G. — ALI cell culture, fluorescent staining of ciliated cells, writing the text of the article
Smirnikhina S.A. — the method of cultivation, checking the final version of the text
Bragina E. E. — carrying out transmission electron microscopy
Lotnik E.E. — conducting and describing segregation analysis
Shchagina O.A. — analysis of molecular genetic research
Kondratyeva E.I. — concept and design of the study
All authors have made a significant contribution to the search, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Клинико-демографические характеристики пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования «КОРСАР»

С.Н.Авдеев^{1,2}, А.В.Емельянов³ ✉, О.М.Курбачева^{4,5}, Н.Э.Костина⁶, М.В.Болдина⁷, А.М.Кулбаисов⁸, Н.А.Эсаулова⁹, И.В.Демко¹⁰, М.С.Шогенова¹¹, О.П.Уханова¹², Н.А.Кароли^{13,14}, Е.В.Григорьева¹⁵, Д.В.Петрова¹⁶, Н.П.Ревель-Муроз¹⁷, Д.С.Фомина¹, Е.И.Ванькова¹⁸, М.Л.Каракина¹⁹

- 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 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 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4
- ⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Воронежской области: Россия, 394066, Воронеж, Московский просп., 151
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1
- ⁸ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»: 460005, Россия, Оренбург, ул. Невельская, 24
- ⁹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М.Бербекова»: 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, 173
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310
- ¹³ Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Саратовской области: 410053, Россия, Саратов, мкр Смирновское ущелье, 1, стр. 1
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 670000, Россия, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а
- ¹⁶ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656045, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
- ¹⁷ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области: 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 70
- ¹⁸ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 2» г. Казани: 420033, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Музыкальная, 13
- ¹⁹ Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр «Здоровье Плюс»»: 624093, Россия, Свердловская обл., Верхняя Пышма, Успенский проспект, 123а

Резюме

Эпидемиологические данные о пациентах с неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в Российской Федерации ограничены по причине отсутствия в стране единой системы регулярного наблюдения за такими больными. **Целью** исследования являлось описание клинических и демографических показателей, характеристика профиля рутинной терапии российских пациентов с неконтролируемой ТБА, не получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). **Материалы и методы.** В многоцентровое наблюдательное одномоментное исследование включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет, у которых установлен диагноз неконтролируемая ТБА. Пациенты получают медикаментозную терапию, наблюдаются пульмонологом или аллергологом, у них имеется доступ к данным наблюдения в течение ≥ 52 нед. В рамках промежуточного анализа проведено обобщение демографических характеристик, анамнестических сведений и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов ($n = 691$: 498 (72,1 %) — женского пола; средний возраст участников — $56,3 \pm 13,6$ года). Проведен учет различных видов терапии ТБА, событий использования ресурсов здравоохранения и тяжелых обострений в течение 52 нед., предшествующих включению в исследование. **Результаты.** Установлено, что медиана длительности БА на момент включения составляла 13 лет. За предшествующие 3 мес. в качестве базисной терапии у 335 (48,5 %) пациентов наиболее часто использовалась тройная комбинация — ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС) + длительно действующий β_2 -агонист + длительно действующий антихолинергический препарат. Самым распространенным подходом к купированию приступов у 318 (46,0 %) пациентов была монотерапия короткодействующим β_2 -агонистом. Доли пациентов с 1, 2 и ≥ 3 тяжелыми обострениями БА составили 47,2, 12,9 и 10,1 % соответственно. Наличие в предшествующие 52 нед. ≥ 1 внепланового амбулаторного визита, ≥ 1 посещения отделения неотложной помощи / вызова неотложной помощи и ≥ 1 госпитализации зарегистрировано у 317 (45,9 %), 103 (14,9 %) и 438 (63,4 %) пациентов соответственно. За 12 мес. было отмечено 79 случаев применения пероральных ГКС у 62 (9,0 %) пациентов. ГИБП на визите включения были назначены 140 (20,3 %) участникам. **Заключение.** Пациенты с неконтролируемой ТБА характеризуются частым развитием тяжелых обострений, которые создают существенную нагрузку на систему здравоохранения. Выявленные особенности оказания медицинской помощи таким больным могут служить обоснованием для оптимизации существующих подходов к лечению и улучшения исходов заболевания.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, клинико-демографическая характеристика, Российская Федерация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке Общества с ограниченной ответственностью «АстраЗенека Фармасьютикалз». Финансирование исследования осуществлялось компанией ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и этическими комитетами участвующих исследовательских центров (где применимо). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с правилами надлежащей клинической практики Европейского экономического сообщества и Правилами Надлежащей клинической практики Российской Федерации (ГОСТ 52379-2005).

© Авдеев С.Н. и соавт., 2026

Для цитирования: Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Костина Н.Э., Болдина М.В., Кулбаисов А.М., Эсаулова Н.А., Демко И.В., Шогенова М.С., Уханова О.П., Кароли Н.А., Григорьева Е.В., Петрова Д.В., Ревель-Муроз Н.П., Фомина Д.С., Ванькова Е.И., Каракина М.Л. Клинико-демографические характеристики пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в Российской Федерации: промежуточные результаты исследования «КОРСАР». *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 335–348. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-335-348

Clinical and demographic characteristics of patients with severe uncontrolled bronchial asthma in the Russian Federation: interim results of the CORSAR study

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Alexander V. Emelyanov³ ✉, Oksana M. Kurbacheva^{4,5}, Natalia E. Kostina⁶, Marina V. Boldina⁷, Amyrzhhan M. Kulbaisov⁸, Natalia A. Esaulova⁹, Irina V. Demko¹⁰, Madina S. Shogenova¹¹, Olga P. Ukhanova¹², Nina A. Karoli^{13,14}, Elena V. Grigorieva¹⁵, Dina V. Petrova¹⁶, Natalya P. Revel-Muroz¹⁷, Daria S. Fomina¹, Van'kova I. Elena¹⁸, Marina L. Karakina¹⁹

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 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 National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, 115522, Moscow, Russia

⁵ 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

⁶ 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

- ⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
- ⁸ State Autonomous Healthcare Institution “Orenburg Regional Clinical Hospital No.2”: ul. Nevel'skaya 24, Orenburg, 460005, Russia
- ⁹ Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia
- ¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kabardino-Balkarian State University named after H.M.Berbekov”: ul. Chernyshevskogo 173, Nalchik, 360004, Kabardino-Balkarian Republic, Russia
- ¹² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Stavropol State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia
- ¹³ State Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”, Ministry of Healthcare of the Saratov Region: mkr Smirnovskoye ushchel'ye 1, build. 1, Saratov, 410053, Russia
- ¹⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia
- ¹⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Banzarov Buryat State University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Smolina 24a, Ulan-Ude, 670000, Republic of Buryatia, Russia
- ¹⁶ Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”: ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, 656045, Altayskiy kray, Russia
- ¹⁷ State Budgetary Healthcare Institution “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region: ul. Vorovskogo 70, Chelyabinsk, 454048, Russia
- ¹⁸ State Autonomous Healthcare Institution “Clinical Hospital No.2” of Kazan' City: ul. Muzykal'naya 13, Kazan', 420033, Republic of Tatarstan, Russia
- ¹⁹ Limited Liability Company “Zdorov'ye Plyus” Multi-Disciplinary Medical Center: Uspenskiy prospekt 123a, Verkhnyaya Pyshma, Sverdlovsk Region, 624093, Russia

Abstract

Epidemiological data on patients with uncontrolled severe bronchial asthma (SA) in the Russian Federation are limited due to the lack of a unified system for routine monitoring of these patients. **The aim** of this study was to describe the clinical and demographic indicators and characterize the routine treatment profile of Russian patients with uncontrolled SA who are not receiving treatment with biological agents. **Methods.** This multicenter, observational, cross-sectional study included patients aged 18 years or older diagnosed with uncontrolled SA. Patients received drug therapy, were followed by a pulmonologist or allergist, and had access to follow-up data for 52 weeks or more. As part of the interim analysis, we summarized the demographic characteristics, medical history, and the results of laboratory and instrumental examination of patients ($n = 691$: 498 (72.1%) – female; mean age of participants – 56.3 ± 13.6 years). Different types of SA therapy, events of healthcare resource utilization and severe exacerbations during 52 weeks preceding enrollment in the study were recorded. **Results.** It was established that the median duration of asthma at inclusion was 13 years. Over the previous 3 months, the most frequently used background therapy in 335 (48.5%) patients was a triple combination of inhaled corticosteroid + long-acting β_2 -agonist + long-acting anticholinergic drug. The most common approach to relieve the attacks in 318 (46.0%) patients was monotherapy with a short-acting β_2 -agonist. The proportions of patients with 1, 2, and at least 3 severe asthma exacerbations were 47.2%, 12.9%, and 10.1%, respectively. At least one unscheduled outpatient visit, at least one emergency department visit/urgent care call, and at least one hospitalization in the previous 52 weeks were recorded in 317 (45.9%), 103 (14.9%), and 438 (63.4%) patients, respectively. Over 12 months, 79 cases of corticosteroid use were noted in 62 (9.0%) patients. 140 (20.3%) participants were prescribed biologic asthma medications at the enrollment visit. **Conclusion.** Patients with uncontrolled SA are characterized by frequent development of severe exacerbations, which create a significant burden on the healthcare system. The identified characteristics of medical care for such patients can serve as a basis for optimizing existing treatment approaches and improving disease outcomes.

Key words: severe uncontrolled asthma, clinical and demographic characteristics, the Russian Federation.

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

Funding. The article was published with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. AstraZeneca provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

Ethical review. The study protocol was approved by Independent interdisciplinary committee on ethical expertise of clinical trials and by ethics committees of participating study sites (where applicable). All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union and the Good Clinical Practice Rules of the Russian Federation (GOST 52379-2005).

© Avdeev S.N. et al., 2026

For citation: Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Kostina N.E., Boldina M.V., Kulbaisov A.M., Esaulova N.A., Demko I.V., Shogenova M.S., Ukhanova O.P., Karoli N.A., Grigorieva E.V., Petrova D.V., Revel-Muroz N.P., Fomina D.S., Van'kova I.E., Karakina M.L. Clinical and demographic characteristics of patients with severe uncontrolled bronchial asthma in the Russian Federation: interim results of the CORSAR study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 335–348 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-335-348

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП), вызванное взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды [1–3]. Согласно оценкам, в мире БА страдают > 260 млн человек, что делает указанную нозологию глобальной проблемой здравоохранения [4].

Тяжелая БА (ТБА) определяется как форма БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность лечению высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), а также коррекцию провоцирующих факторов, или в случае, если пациент нуждается в высоких дозах иГКС + ДДБА для поддержания контроля над БА [1, 4, 5]. В российской практике допускается использование других препаратов для базисной терапии в комбинации с высокими дозами иГКС для установления диагноза ТБА [2, 3].

Неконтролируемую БА можно определить по недостаточному контролю над симптомами либо наличию частых обострений [1]. Неконтролируемая ТБА характеризуется стойким воспалением ДП, которое может привести к их структурным изменениям (ремоделированию) и, следовательно, развитию фиксированной бронхиальной обструкции [6]. Пациенты с неконтролируемой ТБА составляют $\leq 5\%$ всех пациентов с БА [7–12] и характеризуются значительной тяжестью клинической картины из-за наличия частых обострений и низкой функции легких [13–16]. При одышке, хрипах, стеснении в груди и кашле нарушаются сон, переносимость физической нагрузки и повседневная жизнь пациентов, снижается ее качество [8, 14], а обострения ТБА способны привести к госпитализации, при которой доля смертельных исходов может достигать 10 % [17].

Распространенность БА среди взрослого населения Российской Федерации по данным эпидемиологических исследований составляет около 7 % [18], а на ТБА, связанную со значительным снижением качества жизни и высокими затратами на лечение, приходится примерно 3–10 % всех случаев заболевания [7]. В целом эпидемиологические данные о пациентах с неконтролируемой ТБА в России ограничены, поскольку в стране нет единой системы регулярного наблюдения за такими больными. Систематизированная информация об осложнениях и сопутствующих заболеваниях, подходах к лечению и их эффективности в российской популяции также отсутствует.

В наблюдательные регистровые исследования в отечественной популяции включались пациенты независимо от того, получали ли они генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а доли участников, у которых проводилось соответствующее лечение, составляли 10,6–25,4 % [19–21].

Целями настоящего исследования являлись описание клинических и демографических показателей, характеристика профиля рутинной терапии, а также определение подходов и тенденций назначения системных ГКС (сГКС) у российских пациентов с неконтролируемой ТБА, не получающих лечение ГИБП.

Материалы и методы

Многоцентровое наблюдательное одномоментное исследование клинико-демографических характеристик у пациентов с неконтролируемой ТБА «КОРСАР» (номер в базе данных клинических исследований *ClinicalTrials.gov* — NCT06472310) проводится с участием 47 амбулаторно-поликлинических центров в 39 регионах Российской Федерации.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов ≥ 18 лет;
- установленный диагноз неконтролируемая ТБА;
- получение медикаментозной терапии;
- наблюдение и лечение у пульмонологов или аллергологов;
- *обязательное условие* — наличие данных наблюдения за пациентом в течение ≥ 52 нед. (до включения в исследование) в медицинских записях.

Критерии невключения в исследование:

- лечение любыми ГИБП;
- участие в любом клиническом исследовании в течение предшествующих 52 нед.;
- наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или идиопатического легочного фиброза.

ТБА определяется как БА, для достижения контроля над которой требуется терапия иГКС в средних или высоких дозах в комбинации с ДДБА и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и / или длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) и / или сГКС и / или препаратами иммунобиологической терапии, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение [2, 3]. Такая терапия должна проводиться не менее чем за 3 мес. до момента включения в исследование. Неконтролируемая БА определяется при оценке > 1,5 балла согласно Опроснику по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5) [1–3, 20].

После подписания пациентом добровольного информированного согласия врачом-исследователем проводился сбор данных за период 52 нед. до включения в исследование на основе медицинских карт пациентов и опроса во время визита с последующим их внесением в электронную индивидуальную регистрационную карту. При необходимости эти данные могли быть дополнены результатами диагностических исследований, проведенных за пределами исследовательского центра, больничными записями и т. д.

Анализировались демографические характеристики, анамнез БА, наличие негативных факторов образа жизни, сопутствующие заболевания дыхательной и иных систем, лабораторные показатели (эозинофилия крови и мокроты, содержание общего иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)) и результаты спирометрии. Проводился учет базисной терапии БА, применения пероральных ГКС (пГКС) и препаратов для купирования приступов заболевания, изменения

в лечении в течение 52 нед. до включения в исследование, а также назначения ГИБП на визите в рамках исследования. Дополнительно регистрировались события использования ресурсов здравоохранения и развитие тяжелых обострений в течение 52 нед., предшествующих включению в исследование.

Тяжелое обострение БА определялось как ухудшение течения БА, при котором потребовалось применение одной из следующих мер:

- применение сГКС (или временное увеличение стабильной фоновой дозы пГКС) в течение как минимум 3 дней или однократное введение инъекционной депо-формы ГКС;
- и / или
- посещение отделения неотложной помощи / визита неотложной помощи (определяемого как обследование и лечение длительностью < 24 ч в отделении / центре неотложной помощи) по поводу БА, при которых потребовалось применение сГКС (как указано выше);
- и / или
- госпитализация в стационар (определяемая как госпитализация в стационарное учреждение и / или обследование и лечение в медицинском учреждении длительностью ≥ 24 ч по поводу БА с применением сГКС) [22].

Статистический анализ проводился с использованием оригинального программного обеспечения *RStudio (version 2025.9.1.401)* и языка *R (version 4.5.1 (2025-06-13 ucrt))* эпидемиологическими методами. Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот встречаемости и долей в процентах, а непрерывные (количественные) параметры — в виде среднего значения ± стандартное отклонение для нормально распределенных действительных чисел, медианы (*Me*) и межквартильного интервала для данных с распределением, отличающимся от нормального. Представлен промежуточный анализ электронной базы данных пациентов, включенных в исследование.

Результаты

Распределение и клинико-демографическая характеристика пациентов

На момент включения в исследование средний возраст участников ($n = 691$; 498 (72,1 %) — женщины) составлял $56,3 \pm 13,6$ года. Доля пациентов со средним общим, средним специальным и высшим образованием составляла 12,7, 47,8 и 39,5 % соответственно.

В исследование были включены представители 7 федеральных округов Российской Федерации, однако наибольшее число участников проживали в Свердловской (82 (11,9 %)) и Челябинской (63 (9,1 %)) областях, а также в Красноярском крае (60 (8,7 %)).

Индекс массы тела в среднем составлял $29,6 \pm 6,6$ кг / м² и превышал 25 кг / м² у 518 (75,1 %) пациентов.

Активными и бывшими курильщиками были 51 (7,4 %) и 95 (13,8 %) пациентов соответственно; *Me* индекса курения составила 11 пачко-лет (межквартиль-

ный интервал — 6–28,5). У подавляющего большинства участников (682 (98,7 %)) злоупотребления алкоголем в анамнезе не отмечено. У 498 (72,1 %) пациентов повседневная физическая активность была снижена.

Средний возраст установления первичного диагноза БА составлял $39,9 \pm 17,5$ года; *Me* длительности заболевания к моменту включения в исследование — 13 лет. Средний возраст установления диагноза ТБА и неконтролируемая ТБА составлял в среднем $51,3 \pm 14,8$ и $53,9 \pm 14,1$ года соответственно.

Сведения о сопутствующих заболеваниях представлены в табл. 1. Из респираторной патологии наиболее часто отмечались аллергический ринит — 249 (36,0 %) случаев, хронический бронхит — 174 (25,2 %), полипы носа и носовых пазух — 145 (21,0 %) случаев. Среди других коморбидностей преобладали артериальная гипертензия — у 406 (58,7 %) пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 87 (12,6 %) и сахарный диабет — у 82 (11,9 %) пациентов.

По данным лабораторных анализов установлено, что *Me* содержания эозинофилов в крови составила 214 (77–410) кл. / мкл. Эозинофилия на уровне 150–299 кл. / мкл отмечалась у 166 (24,0 %) пациентов, у 265 (38,4 %) участников регистрировалось ≥ 300 кл. / мкл. *Me* содержания эозинофилов в мокроте при микроскопии при большом увеличении ($\times 100$) составляла 0 (0–2,25) клеток. *Me* уровня сывороточного IgE у 687 пациентов составила 116 (58,1–273,1) МЕ / мл, у 595 (86,1 %) участников концентрация данного маркера превышала 30 МЕ / мл. FeNO измерялась лишь у 81 (11,7 %) пациента и в среднем составляла $52,9 \pm 30,3$ ppm.

Оценка по опроснику ACQ-5 составила в среднем $3,23 \pm 0,89$ балла. При проведении спирометрии ($n = 558$) значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составили в среднем $1,8 \pm 0,74$ и $2,08 \pm 0,8$ л до и после ингаляции короткодействующего бронходилататора соответственно, а *Me* прироста данного показателя — 0,22 (0,1–0,4) л. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) до проведения пробы составляла в среднем $2,64 \pm 0,93$ л, а после нее — $2,92 \pm 0,98$ л. Среднее соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора составило $70,9 \pm 12,7$ %.

Терапия в течение предшествующих 3 месяцев

Сведения о терапии в течение 3 мес. перед визитом включения представлены в табл. 2. Наиболее часто используемой комбинацией препаратов для базисной терапии, которая применялась у 335 (48,5 %) пациентов, было сочетание иГКС, ДДБА и ДДАХП, а следующей по частоте использования — иГКС и ДДБА (298 (43,1 %)). Двойная и тройная фиксированные комбинации с иГКС на момент визита включения использовались у 542 (78,4 %) и 95 (13,7 %) участников соответственно. Для купирования приступов БА чаще всего назначались КДБА (318 (46,0 %)), реже применялись комбинации КДБА с короткодействующими антихолинергическими препаратами (КДАХП) (247 (35,8 %)), а также иГКС + ДДБА (134 (19,4 %)).

Таблица 1
Частота сопутствующих заболеваний (n = 691)
Table 1
Incidences of comorbidities (n = 691)

Заболевания	n (%)	Валидный процент (доля от числа непропущенных значений: n = 653)
Респираторные		
Аллергический ринит	249 (36,03)	38,13
Хронический бронхит	174 (25,18)	26,65
Полипы носа и носовых пазух	145 (20,98)	22,21
Неаллергический ринит / синусит	79 (11,43)	12,10
Бронхоэктазы	28 (4,05)	4,29
Фиброз легких	12 (1,74)	1,84
Обструктивное апноэ сна	8 (1,16)	1,23
Перенесенный туберкулез легких	6 (0,87)	0,92
Саркоидоз	3 (0,43)	0,46
Дисфункция голосовых связок	1 (0,14)	0,15
Рак легкого	1 (0,14)	0,15
Пневмокониоз	1 (0,14)	0,15
Силикоз	1 (0,14)	0,15
Иные		
Артериальная гипертензия	406 (58,76)	62,17
Ишемическая болезнь сердца	87 (12,59)	13,32
Сахарный диабет	82 (11,87)	12,56
Заболевание щитовидной железы	72 (10,42)	11,03
Гиперхолестеринемия	69 (9,99)	10,57
Застойная сердечная недостаточность	68 (9,84)	10,41
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	55 (7,96)	8,42
Хроническая болезнь почек	51 (7,38)	7,81
Нарушения ритма сердца	47 (6,80)	7,20
Остеоартрит	33 (4,78)	5,05
Заболевания периферических сосудов	28 (4,05)	4,29
Перенесенный инсульт / транзиторная ишемическая атака	19 (2,75)	2,91
Остеопороз	15 (2,17)	2,30
Злокачественное новообразование	12 (1,74)	1,84
Тревожное расстройство	10 (1,45)	1,53
Воспалительное заболевание кишечника	8 (1,16)	1,23
Депрессия	5 (0,72)	0,77
Ревматоидный артрит	3 (0,43)	0,46

Клинические события

У 206 (29,8 %) пациентов за период наблюдения не отмечалось тяжелых обострений БА. Доли пациентов с числом тяжелых обострений 1, 2 и ≥ 3 составили 47,2, 12,9 и 10,1 % соответственно. Таким образом,

средняя частота тяжелых обострений на 1 пациента в год составила 1,17, *Me* продолжительности тяжелого обострения у пациентов, для которых были доступны соответствующие сведения ($n = 341$), — 12 (8–18) дней. В табл. 3 представлены данные о частоте тяжелых обострений в зависимости от базисной терапии, на фоне которой было зарегистрировано их развитие.

Данные о событиях использования ресурсов здравоохранения представлены на рисунке. Наличие по меньшей мере 1 внепланового амбулаторного визита, по меньшей мере 1 посещения отделения неотложной помощи / вызова скорой помощи и по меньшей мере 1 госпитализации зарегистрировано у 317 (45,9 %), 103 (14,9 %) и 438 (63,4 %) пациентов соответственно.

Применение системных глюкокортикостероидов

За 12 мес., предшествующих включению в исследование, в популяции было зарегистрировано 79 случаев применения сГКС у 62 (9,0 %) пациентов, при этом у 52 (7,5 %) пациентов пГКС использовались в составе базисной терапии, у 13 (1,9 %) участников было зарегистрировано 22 курса лечения длительностью до 30 дней. *Me* длительности курса терапии сГКС при периодическом приеме составила 26 (7,75–29) дней, а *Me* суточной дозы, эквивалентная преднизолону, — 10 (10–20) мг. *Me* суточной дозы у пациентов, принимавших сГКС в составе базисной терапии, составила 10 (5–15) мг, а *Me* кумулятивного воздействия — 3 060 (1 830–5 430) мг.

В подгруппе пациентов, принимавших сГКС, было зарегистрировано ≥ 3 тяжелых обострений за время наблюдения у большей доли участников по сравнению с пациентами, не использовавшими указанные препараты, — 11 (17,7 %) vs 59 (8,5 %), а *Me* длительности тяжелых обострений была выше — 16 (12,5–24) дней vs 11 (8–17) дней соответственно. Доля пациентов, у которых отмечено ≥ 3 эпизодов использования ресурсов здравоохранения, была также выше в подгруппе приема сГКС (21 (33,9 %) vs 166 (24,0 %)).

Назначение биологической терапии

На визите включения 140 (20,3 %) пациентам были назначены ГИБП: в большинстве случаев — дупилумаб (47 (6,8 %)) или бенрализумаб (61 (8,8 %)), реже — теzepелумаб (14 (2 %)), омализумаб (12 (1,7 %)) и меполизумаб (6 (0,9 %)). Характеристики пациентов в зависимости от назначения им ГИБП отражены в табл. 4. По сравнению с теми участниками, которым не было рекомендовано введение ГИБП, увеличение сывороточной концентрации IgE и выраженная эозинофилия чаще отмечались у пациентов, которым такая терапия была назначена. Кроме того, у большинства из них возраст дебюта БА, полипы носа, положительный результат аллергологического обследования были отмечены в детском возрасте. У пациентов, которым были назначены бенрализумаб, дупилумаб и меполизумаб, за предшествующий год чаще регистрировались тяжелые обострения и потребность в приеме пГКС.

Таблица 2
Частота назначения и число периодов применения различных режимов терапии в течение 3 мес., предшествующих включению в исследование (n = 691)

Table 2
Frequency of prescription and number of courses of various therapy regimens during the 3 months preceding study inclusion (n = 691)

Режим терапии	n (%)	Число периодов*
Базисная терапия		
иГКС + ДДБА + ДДАХП	335 (48,5)	355
иГКС + ДДБА	298 (43,1)	311
иГКС + ДДБА + ДДАХП + АЛТР	68 (9,84)	77
иГКС + ДДБА + АЛТР	45 (6,51)	46
иГКС + ДДБА + ДДАХП + АЛТР + антигистаминный препарат	6 (0,87)	6
АЛТР	1 (0,14)	1
ДДАХП	1 (0,14)	1
иГКС + ДДБА + АЛТР + антигистаминный препарат	1 (0,14)	1
иГКС + ДДБА + ДДАХП + антигистаминный препарат	1 (0,14)	1
иГКС + ДДБА + ДДАХП + АЛТР + макролидный антибактериальный препарат	1 (0,14)	1
Терапия купирования		
КДБА	318 (46,0)	321
КДБА + КДАХП	247 (35,8)	251
иГКС + ДДБА	134 (19,4)	137
иГКС + ДДБА + КДБА + КДАХП	3 (0,43)	3
иГКС + ДДБА + КДБА	1 (0,14)	1

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адrenoрецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты адrenoрецепторов; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; * – один и тот же пациент мог получать различную терапию в разные непересекающиеся промежутки времени, в т. ч. иметь несколько разделенных по времени периодов лечения одним и тем же препаратом или комбинацией препаратов.

Note: *, the same patient could receive different therapies at different non-overlapping time intervals, including having several courses of treatment with the same drug or combination of drugs separated by time.

Таблица 3
Распределение пациентов по частоте тяжелых обострений в зависимости от получаемой базисной терапии; n (%)

Table 3
Distribution of patients by frequency of severe exacerbations depending on the background therapy; n (%)

Режим терапии	Число периодов	Число тяжелых обострений			
		0	1	2	≥ 3
иГКС + ДДБА	364	163 (44,8)	128 (35,2)	47 (12,9)	26 (7,1)
иГКС + ДДБА + АЛТР	53	32 (60,4)	15 (28,3)	3 (5,7)	3 (5,7)
иГКС + ДДБА + ДДАХП	349	128 (36,7)	175 (50,1)	28 (8,0)	18 (5,2)
иГКС + ДДБА + ДДАХП + АЛТР	78	39 (50,0)	25 (32,1)	7 (9,0)	7 (9,0)
Всего	844	362 (42,9)	343 (40,6)	85 (10,1)	54 (6,4)

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адrenoрецепторов; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; отобраны комбинации, для которых зарегистрированы ≥ 10 эпизодов применения; тяжелое обострение считалось возникшим на фоне применения конкретного режима терапии в случае выполнения обоих следующих критериев: 1 – обострение развилось в день, когда применялась терапия, или на следующий день после ее окончания; 2 – данная терапия применялась не менее чем в течение 4 нед. до обострения; 3 – доли пациентов с разным числом обострений рассчитаны от числа периодов терапии с применением соответствующего режима (столбец 2).

Note: combinations with ≥ 10 registered episodes of use were selected; a severe exacerbation was considered to have occurred during the use of a specific therapy regimen if both of the following criteria were met: 1 – the exacerbation developed on the day the therapy was used or the day after its completion; 2 – this therapy was used for at least 4 weeks before the exacerbation; 3 – the proportions of patients with different numbers of exacerbations are calculated from the number of therapy periods using the corresponding regimen (column 2).

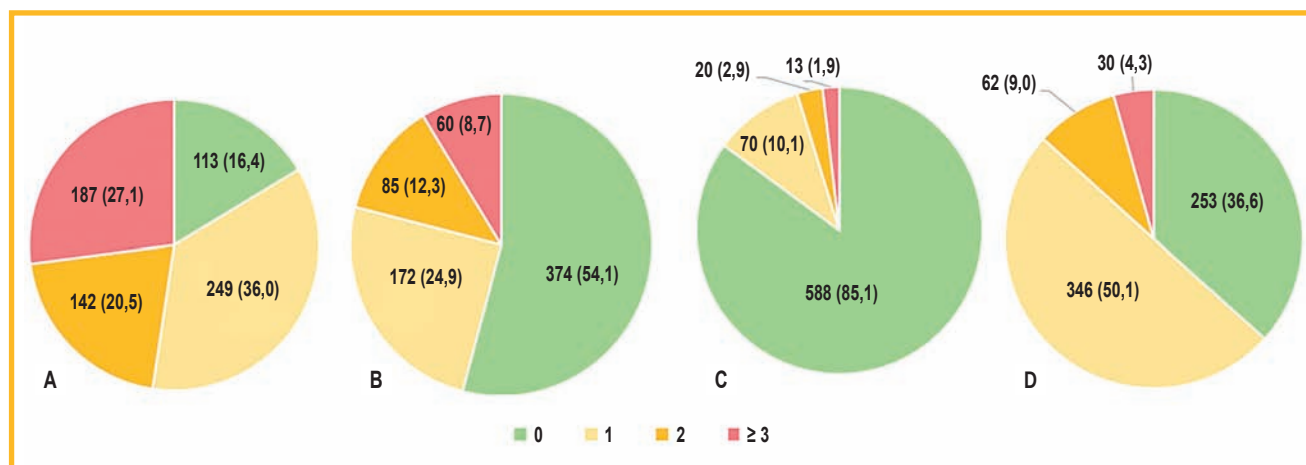


Рисунок. Доля пациентов (n (%)) с различным числом эпизодов использования ресурсов системы здравоохранения ($n = 691$): А – любой эпизод; В – внеплановые амбулаторные визиты; С – посещения отделения неотложной помощи / вызовы неотложной помощи; D – госпитализации

Figure. Proportion of patients (n (%)) with different numbers of episodes of health system resource use ($n = 691$): A – any episode; B – unscheduled outpatient visits; C – emergency department visits/urgent care calls; D – hospitalizations

Таблица 4

Характеристика пациентов, которым были назначены генно-инженерные биологические препараты ($n = 691$)

Table 4

Characteristics of patients who were prescribed biological drugs ($n = 691$)

Показатель	Бенрализумаб ($n = 61$)	Омализумаб ($n = 12$)	Дупилумаб ($n = 47$)	Тезепелумаб ($n = 14$)	Меполизумаб ($n = 6$)	Не назначались ($n = 551$)
Возраст дебюта БА < 18 лет, n (%):						
• да	8 (13,1)	5 (41,7)	6 (12,8)	3 (21,4)	0 (0)	67 (12,2)
• нет	53 (86,9)	7 (58,3)	41 (87,2)	11 (78,6)	6 (100)	484 (87,8)
Наличие полипов носа, n (%):						
• да	26 (42,6)	2 (16,7)	28 (59,6)	5 (35,7)	3 (50)	81 (14,7)
• нет	35 (57,4)	10 (83,3)	19 (40,4)	9 (64,3)	3 (50)	470 (85,3)
Эозинофилия мокроты	0 (0–2)	2 (2–2)	0 (0–0,5)	1 (1–1)	0 (0–0,75)	0 (0–3)
	($n = 9$)	($n = 1$)	($n = 7$)	($n = 2$)	($n = 4$)	($n = 77$)
Эозинофилия крови	570 (270–810)	295,5 (227,5–382,5)	450 (206,5–855)	232 (192,5–293,8)	420 (187,5–727,5)	180 (60–340)
FeNO	26,5 (20–35,0)	66 (52–77,5)	18 (16–18)	49 (36–120)	Нет данных	59,4 (37–71)
	($n = 6$)	($n = 3$)	($n = 3$)	($n = 3$)		($n = 66$)
Общий IgE	167 (65–325)	214 (132,3–288,3)	168 (64,5–383)	98,1 (72,5–362,9)	182 (125,8–296,8)	112 (54–260)
						($n = 547$)
Категории выраженности эозинофилии крови, кл. / мкл, n (%):						
• < 150	8 (13,1)	3 (25,0)	8 (17,0)	2 (14,3)	1 (16,7)	238 (43,2)
• 150–299	43 (70,5)	5 (41,7)	34 (72,3)	3 (21,4)	3 (50,0)	177 (32,1)
• ≥ 300	10 (16,4)	4 (33,3)	5 (10,6)	9 (64,3)	2 (33,3)	136 (24,7)
Результат аллергологического обследования, n (%):						
• отрицательный	14 (23,0)	0 (0)	13 (27,7)	3 (21,4)	1 (16,7)	30 (5,4)
• положительный	21 (34,4)	10 (83,3)	17 (36,2)	7 (50)	2 (33,3)	86 (15,6)
• нет данных	26 (42,6)	2 (16,7)	17 (36,2)	4 (28,6)	3 (50)	435 (79,0)
Категории концентрации общего IgE в крови, МЕ / мл, n (%):						
• > 30	54 (88,5)	12 (100)	43 (91,5)	12 (85,7)	6 (100)	468 (84,9)
• ≤ 30	7 (11,5)	0 (0)	4 (8,5%)	2 (14,3)	0 (0)	79 (14,3)

Начало. Продолжение табл. 4 см. на стр. 343

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 342

Число тяжелых обострений БА, n (%):						
• 0	12 (19,7)	6 (50)	12 (25,5)	6 (42,9)	1 (16,7)	172 (31,2)
• 1	33 (54,1)	4 (33,3)	21 (44,7)	5 (35,7)	3 (50,0)	258 (46,8)
• 2	10 (16,4)	1 (8,3)	6 (12,8)	2 (14,3)	2 (33,3)	69 (12,5)
• ≥ 3	6 (9,8)	1 (8,3)	8 (17,0)	1 (7,1)	0 (0)	52 (9,4)
Прием сГКС, n (%):						
• отсутствует	50 (82,0)	12 (100)	42 (89,4)	13 (92,9)	5 (83,3)	504 (91,4)
• периодический	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (2,4)
• постоянный	11 (18,0)	0 (0)	5 (10,6)	1 (7,1)	1 (16,7)	34 (6,2)

Примечание: количественные параметры представлены в виде медианы и межквартильного интервала, качественные показатели – в виде абсолютной частоты и доли пациентов в соответствующей категории от общего числа пациентов в соответствующей подгруппе; в случае пропущенных данных в соответствующей ячейке таблицы указано число непропущенных значений, по которым был рассчитан показатель.

Note: Quantitative parameters are presented as median and interquartile range, qualitative indicators as absolute frequency and proportion of patients in the corresponding category from the total number of patients in the corresponding subgroup; in case of missing data, the number of non-missing values from which the indicator was calculated is indicated in the corresponding table cell.

Обсуждение

В рамках настоящего исследования получены первые результаты, позволяющие охарактеризовать современную российскую популяцию пациентов с неконтролируемой ТБА, не получавших терапию ГИБП. Демографические параметры соответствуют ранее опубликованным данным: так, например, в другом российском регистре пациентов с ТБА средний возраст пациентов составлял $60,6 \pm 13,5$ года [20], а в международной когорте ISAR – $55,0 \pm 15,9$ года [19]. Доля пациентов женского пола, согласно данным литературы, составляет 59–65 %, что немногим ниже, чем в представленной работе [16, 19, 20].

Продолжительность анамнеза заболевания была сравнительно короче, чем в других наблюдательных исследованиях, где средняя длительность БА, как правило, превышала 20 лет [16, 19], что может косвенно указывать на ее более неблагоприятное течение. Как и в других работах, средний возраст дебюта заболевания находился в интервале от 30 до 40 лет [19, 20].

Наличие сопутствующих заболеваний может приводить к ухудшению контроля над БА и самочувствия пациентов [1–3]. Доля пациентов с ТБА и аллергическим ринитом может достигать 52,0 % [16, 19, 20], а частота одновременного наличия полипов носа варьируется от 8,36 [20] до 35,2 % (среди пациентов, у которых инициирована биологическая терапия) [23]. В целом структура внелегочных коморбидностей согласуется с ранее опубликованными отечественными данными, однако в представленной работе были выявлены более высокие доли пациентов с артериальной гипертензией (58,7 % vs 46,95 %) и сахарным диабетом (11,9 % vs 6,99 %) [20]. Пациенты с неконтролируемой ТБА часто получают высокий объем терапии сГКС / пГКС, что способно провоцировать развитие или усугублять течение подобных заболеваний [1, 20].

Большая доля пациентов с высоким уровнем эозинофилов находит подтверждение в литературе, однако в мировой практике она была еще более значительной: по данным регистра ISAR, средний уровень эозинофилии составлял 620,3 кл. / мкл, а у 65,6 % пациен-

тов – ≥ 300 кл. / мл. Уровень IgE в представленном исследовании был также немного ниже (средние опубликованные значения – 416,5–525,9 МЕ / мл) [16, 20]. Редкое определение в рутинной практике эозинофилии мокроты, а также FeNO, в т. ч. среди пациентов, которым были назначены ГИБП, не позволяет полностью охарактеризовать фенотипы БА как в целом, так и у отдельных подгрупп пациентов. Необходимо подчеркнуть, что проведение указанных обследований является целесообразным как при установлении диагноза, так и при отборе кандидатов на проведение терапии ГИБП [1–3].

Степень нарушения проходимости ДП у пациентов с неконтролируемой ТБА является более высокой по сравнению с контролируемыми формами заболевания [14]. Полученные абсолютные значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ в целом сопоставимы с международными данными [16]. Недостаточный ответ на пробу с бронходилататором и низкие значения соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ее проведения, вероятнее всего, являются проявлением фиксированной бронхиальной обструкции и свидетельствуют о ремоделировании ДП [1, 19, 20]. Вместе с тем у части таких пациентов необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХОБЛ [1–3]. В пользу этого предположения может свидетельствовать высокая доля курильщиков и пациентов с сопутствующим бронхитом, несмотря на то, что диагноз ХОБЛ формально являлся критерием не включения.

По результатам анализа терапии пациентов продемонстрировано, что большинство из них, согласно положениям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* – GINA), соответствовали V ступени, что свидетельствует об истощении ресурсов стандартной базисной терапии [1–3]. Терапию комбинацией иГКС + ДДБА получали 43,1 % пациентов, что может указывать на возможность осуществления попыток дальнейшей эскалации терапии путем добавления 3-го препарата у части из них [1–3]. По данным литературы, добавление ДДАХП к иГКС + ДДБА ассоциировано с умеренным улучшением функции легких и снижением риска

тяжелых обострений, при которых требуется прием пГКС (на 17 %), особенно при наличии в анамнезе таких событий в течение предшествующего года [1].

Поскольку < 1/3 пациентов при тройной терапии применяют их в одном устройстве, другим способом оптимизации лечения может быть переход на фиксированные комбинации препаратов для базисной терапии, что может способствовать повышению частоты достижения контроля над БА и снижению вероятности развития тяжелых обострений [1–3]. У 2 пациентов (см. табл. 2) в отдельные отрезки ретроспективного наблюдения отсутствовала терапия, удовлетворяющая критериям включения в исследование. Это ограничивает возможность однозначной интерпретации уровня контроля над ТБА и, вероятно, обусловлено сочетанием факторов реальной клинической практики и ограничений, связанных с регистрацией данных.

Высокая частота использования КДБА (46,0 %) в качестве единственного препарата для купирования симптомов также вызывает беспокойство. Такой подход к лечению не рекомендован, поскольку ассоциирован с повышенным риском тяжелых обострений и смерти, связанной с БА, что противоречит одной из основных целей терапии — минимизации рисков будущих обострений [1–3]. Комбинация КДБА + ДДАХП в большей степени должна использоваться в рамках лечения обострений и не является предпочтительным выбором для купирования симптомов вне обострения. Лишь около 20 % пациентов использовали с этой целью иГКС и ДДБА (формотерол) в соответствии с современными рекомендациями [1–3].

Высокая частота тяжелых обострений в исследуемой популяции отражает недостаточную эффективность проводимой базисной терапии [1]. По результатам опубликованных ранее работ продемонстрирована относительно низкая частота любых обострений среди пациентов с ТБА в России (0,62 события в год), однако критерием включения пациентов в указанную работу было отсутствие контроля над течением заболевания [20]. Международные данные свидетельствуют о значительной гетерогенности частоты тяжелых обострений при ТБА: в то время как в среднем она составляет 0,27 события на 1 пациенто-год, в отдельных странах этот показатель достигает 4,86 события на 1 пациенто-год, что отчасти может быть следствием особенностей диагностики и назначения сГКС [24]. При этом следует упомянуть, что назначение ГИБП в этой популяции обычно приводило к более чем двукратному снижению частоты тяжелых обострений [20, 24]. Количественно более высокая частота госпитализаций на тройной по сравнению с двойной терапией может рассматриваться в рамках обратной причинно-следственной связи, т. е. назначение более мощной терапии пациентам с более тяжелым / менее контролируемым течением БА.

Наличие ≥ 1 госпитализации более чем у 50 % пациентов также является следствием сложностей подбора адекватного лечения и признаком перегрузки системы здравоохранения: по данным международного регистра ISAR доля пациентов, посещавших от-

деления неотложной помощи, была немногим выше ($\leq 16,2$ %), а доля госпитализированных больных — значительно ниже ($\leq 11,5$ %), чем в представленном исследовании, что может отражать более эффективное использование ресурсов и сопровождаться меньшими рисками, связанными с пребыванием в стационаре [1, 16].

Доля пациентов, получавших сГКС, в представленном исследовании была сходной с таковой в работе российских ученых [20], но гораздо ниже, чем в зарубежных исследованиях, где она могла составлять > 30 % и даже 50 % при регулярном и периодическом приеме пГКС соответственно [19]. Средняя доза сГКС при длительном приеме была сопоставимой [23]. Не-высокая частота использования сГКС может отражать как опасения специалистов и пациентов в отношении развития неблагоприятных эффектов ГКС, например, ухудшения течения сопутствующих заболеваний [1, 23], так и (с учетом частоты тяжелых обострений, предполагающих назначение сГКС) наличие у них предпочтений в пользу парентерального пути введения.

При анализе подгруппы пациентов, которым были назначены ГИБП, обращает на себя внимание более высокий уровень эозинофилии и общего IgE, чем в целом среди пациентов с неконтролируемой ТБА. Положительные результаты аллергологического обследования почти у всех участников, которым был рекомендован прием омализумаба, отражают основное показание к применению данного препарата в виде наличия подтвержденной сенсibilизации к аллергенам [1–3]. Бенрализумаб и меполизумаб, в свою очередь, показаны при эозинофильном фенотипе БА [1–3], а низкое количество эозинофилов в крови у части пациентов (13,1 % и 16,7 % соответственно) вызывает подозрения в отношении целесообразности их применения, однако с учетом отсутствия анамнестических значений эозинофилии и постоянного приема пГКС в значительной части случаев сделать однозначные выводы на этот счет не представляется возможным. Еще сложнее интерпретировать предпосылки к применению дупилумаба с учетом наличия у этого препарата менее строгих критериев назначения. Наконец, тезепелумаб может применяться у пациентов с анамнезом обострений за прошедший год вне прямой зависимости от лабораторных показателей, поэтому может принести пользу не только пациентам с аллергическим и эозинофильным фенотипами, но и в тех случаях, когда назначение других препаратов не показано или является сомнительным [1–3, 24–26].

К ограничениям исследования, в дополнение к описанным моментам, следует отнести большое количество отсутствующих данных и вероятность внесения неверной информации, связанной с неинтервенционным характером работы. Вместе с тем полученные результаты являются репрезентативными по отношению к реальной медицинской практике в Российской Федерации и позволяют оценить как клинические характеристики пациентов с неконтролируемой ТБА, так и особенности их лечения.

Таким образом, эти сведения могут составить основу мероприятий по усовершенствованию оказания медицинской помощи таким пациентам и улучшения исходов заболевания.

Заключение

Пациенты с неконтролируемой ТБА характеризуются частым развитием тяжелых обострений, которые создают существенную нагрузку на систему здравоохранения. Выявленные особенности оказания медицинской помощи таким больным в рутинной практике в Российской Федерации могут служить обоснованием для оптимизации существующих подходов к лечению пациентов и улучшения исходов заболевания.

Литература

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana, WI: GINA; 2025. Available at: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/> [Accessed: November 24, 2025].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/359_3
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- Diver S., Khalfaoui L., Emson C.L. et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1299–1312. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00226-5.
- Hekking P.W., Wener R.R.L., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Chen S., Golam S., Myers J.S. et al. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34 (12): 2075–2088. DOI: 10.1080/03007995.2018.1505352.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181pp.
- Nagase H., Adachi M., Matsunaga K. et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol. Int.* 2020; 69 (1): 53–60. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.003.
- Hankin C.S., Bronstone A., Wang Z. et al. Estimated prevalence and economic burden of severe, uncontrolled asthma in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): AB126. DOI: 10.1016/J.JACI.2012.12.1118.
- Quinton A., Callan L., Dube J. et al. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (Suppl. 64): 2233. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2233.
- Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 74. DOI: 10.1186/s12890-017-0409-3.
- Xu X., O'Quinn S., Hirsch I., Gopalan G. Impact of asthma control status on lung function and patient Well-Being assessments in patients with severe, uncontrolled asthma. *Pneumologie*. 2018; 72 (Suppl. 1): S16. DOI: 10.1055/s-0037-1619158.
- de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
- Le T.T., Price D.B., Erhard C. et al. Disease burden and access to biologic therapy in patients with severe asthma, 2017–2022: an analysis of the International Severe Asthma Registry. *J. Asthma Allergy*. 2024; 17: 1055–1069. DOI: 10.2147/jaa.s468068.
- Gupta D., Keogh B., Chung K.F. et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care*. 2004; 8 (2): R112–R121. DOI: 10.1186/cc2835.
- Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Терапевтический архив*. 2003; 78 (1): 23–26. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29284>
- Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. et al. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
- Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest*. 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
- Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В. и др. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (3): 212–217. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202625.
- Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621.
- Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060st.
- Chen W., Tran T.N., Sadatsafavi M. et al. Impact of initiating biologics in patients with severe asthma on long-term oral corticosteroids or frequent rescue steroids (GLITTER): data from the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2732–2747. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.044.
- Lee T.Y., Price D., Yadav C.P. et al. International variation in severe exacerbation rates in patients with severe asthma. *Chest*. 2024; 166 (1): 28–38. DOI: 10.1016/j.chest.2024.02.029.
- Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients, V6.0. GINA severe asthma guide. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Severe-Asthma-Guide-2025-WEB-FINAL-WMS.pdf> [Accessed: November 24, 2025].

Поступила: 13.01.26
Принята к печати: 24.02.26

References

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana, WI: GINA; 2025. Available at: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/> [Accessed: November 24, 2025].
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/359_3 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

5. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
6. Diver S., Khalfaoi L., Emson C.L. et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1299–1312. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00226-5.
7. Hekking P.W., Wener R.R.L., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
8. Chen S., Golam S., Myers J.S. et al. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 34 (12): 2075–2088. DOI: 10.1080/03007995.2018.1505352.
9. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 149–160. DOI: 10.1164/rccm.200409-1181pp.
10. Nagase H., Adachi M., Matsunaga K. et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol. Int.* 2020; 69 (1): 53–60. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.003.
11. Hankin C.S., Bronstone A., Wang Z. et al. Estimated prevalence and economic burden of severe, uncontrolled asthma in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): AB126. DOI: 10.1016/J.JACI.2012.12.1118.
12. Quinton A., Callan L., Dube J. et al. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (Suppl. 64): 2233. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2233.
13. Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 74. DOI: 10.1186/s12890-017-0409-3.
14. Xu X., O'Quinn S., Hirsch I., Gopalan G. Impact of asthma control status on lung function and patient Well-Being assessments in patients with severe, uncontrolled asthma. *Pneumologie.* 2018; 72 (Suppl. 01): S16. DOI: 10.1055/s-0037-1619158.
15. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
16. Le T.T., Price D.B., Erhard C. et al. Disease burden and access to biologic therapy in patients with severe asthma, 2017–2022: an analysis of the International Severe Asthma Registry. *J. Asthma Allergy.* 2024; 17: 1055–1069. DOI: 10.2147/jaa.s468068.
17. Gupta D., Keogh B., Chung K.F. et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care.* 2004; 8 (2): R112–R121. DOI: 10.1186/cc2835.
18. Fedoseev G.B., Emelyanov A.V., Sergeeva G.R. et al. [Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis among adult population of Saint-Petersburg]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2003; 78 (1): 23–26. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29284> (in Russian).
19. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. et al. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
20. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
21. Aisanov Z.R., Kurbacheva O.M., Emelyanov A.V. et al. [Burden of disease and features of management of patients with severe bronchial asthma in Russia: results of an international observational study]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2024; 96 (3): 212–217. DOI: 10.26442/0040-3660.2024.03.202625 (in Russian).
22. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621.
23. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. DOI: 10.1164/rccm.200801-060st.
24. Chen W., Tran T.N., Sadatsafavi M. et al. Impact of initiating biologics in patients with severe asthma on long-term oral corticosteroids or frequent rescue steroids (GLITTER): data from the International severe asthma registry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2732–2747. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.044.
25. Lee T.Y., Price D., Yadav C.P. et al. International variation in severe exacerbation rates in patients with severe asthma. *Chest.* 2024; 166 (1): 28–38. DOI: 10.1016/j.chest.2024.02.029.
26. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients, V6.0. GINA severe asthma guide. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/11/GINA-Severe-Asthma-Guide-2025-WEB-FINAL-WMS.pdf> [Accessed: November 24, 2025].

Received: January 13, 2026

Accepted for publication: February 24, 2026

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; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; 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; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (SPIN-код: 8036-2985; Scopus Author ID: 20234021200; Researcher ID: P-6774-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexander V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (SPIN-code: 8036-2985; Scopus Author ID: 20234021200; Researcher ID: P-6774-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (SPIN-код: 5698-6436; Scopus Author ID: 6506337695; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center — Institute of Immu-

nology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (SPIN-code: 5698-6436; Scopus Author ID: 6506337695; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

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: natal166k@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: natal166k@yahoo.com (SPIN-code: 5385-9494; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8917-7299>)

Болдина Марина Викторовна — к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 217-17-28; e-mail: mari.boldina@mail.ru (SPIN-код: 8345-0153; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Marina V. Boldina, Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 217-17-28; e-mail: mari.boldina@mail.ru (SPIN-code: 8345-0153; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>)

Кулбаисов Амыржан Магажанович — к. м. н., заместитель главного врача по терапевтической помощи Государственного автономного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная клиническая больница № 2»; главный внештатный пульмонолог Минздрава Оренбургской области; тел.: (3532) 31-04-93; e-mail: kul60@yandex.ru (SPIN-код: 5576-8325; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-7713>)

Amyrzhhan M. Kulbaisov, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, State Autonomous Healthcare Institution "Orenburg Regional Clinical Hospital No.2"; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Orenburg Region; tel.: (3532) 31-04-93; e-mail: kul60@yandex.ru (SPIN-code: 5576-8325; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-7713>)

Эсаулова Наталья Александровна — к. м. н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Natalia A. Esaulova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (922) 204-04-97; e-mail: esanat1@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>)

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (SPIN-код: 6520-3233; Scopus Author ID: 608300; Researcher ID: O-9740-2015; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (SPIN-code: 6520-3233; Scopus Author ID: 608300; Researcher ID: O-9740-2015; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Шогенова Мадина Суфьяновна — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М.Бербекова»; главный внештатный аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики; тел.: (938) 694-77-78; e-mail: shogmad@yandex.ru (SPIN-код: 3668-4485; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8234-6977>)

Madina S. Shogenova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education "Kabardino-Balkarian State University named after H.M.Berbekov"; Chief Allergist-Immunologist of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic; tel.: (938) 694-77-78; e-mail: shogmad@yandex.ru (SPIN-code: 3668-4485; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8234-6977>)

Уханова Ольга Петровна — д. м. н., профессор, доцент, профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный аллерголог-иммунолог Северо-Кавказского Федерального округа; тел.: (8652) 35-15-05; e-mail: k.immunologii@mail.ru (SPIN-код: 8287-2891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>)

Olga P. Ukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Associate Professor, Professor of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Allergist-Immunologist of the North Caucasus Federal District; tel.: (8652) 35-15-05; e-mail: k.immunologii@mail.ru (SPIN-code: 8287-2891; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7247-0621>)

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., врач-пульмонолог Государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Саратовской области; 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, Pulmonologist, State Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital", Ministry of Healthcare of the Saratov Region; Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (917) 213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>)

Григорьева Елена Владимировна — к. м. н., доцент, исполняющая обязанности заведующей кафедрой поликлинической терапии и организации здравоохранения Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный аллерголог-иммунолог Минздрава Республики Бурятия; тел.: (3012) 41-66-70; e-mail: doc-evg@tandex.ru (SPIN-код: 2680-4242; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0081-3523>)

Elena V. Grigorieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Acting Head of the Department of Outpatient Therapy and Healthcare Organization of the Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Banzarov Buryat State University", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Allergist-Immunologist of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia; tel.: (3012) 41-66-70; e-mail: doc-evg@tandex.ru (SPIN-code: 2680-4242; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0081-3523>)

Петрова Дина Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 689-684; e-mail: kkb@alt-hospital.ru

Dina V. Petrova, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (3852) 689-684; e-mail: kkb@alt-hospital.ru

Ревель-Муроз Наталья Петровна — к. м. н., врач-пульмонолог, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» Министерства здравоохранения Челябинской области; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Челябинской области; тел.: (351) 749-39-13; e-mail: chelokb@mail.ru

Natalya P. Revel-Muroz, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital", Ministry of Healthcare of the Chelyabinsk Region; tel.: (351) 749-39-13; e-mail: chelokb@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна — д. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (SPIN-код: 3023-4538; Scopus Author ID: 57201133822; Scopus Author ID: 57216203683; Loop profile: 1022550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Daria S. Fomina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, 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) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (SPIN-code: 3023-4538; Scopus Author ID: 57201133822; Scopus Author ID: 57216203683; Loop profile: 1022550; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Ванькова Елена Ивановна — врач-пульмонолог, заведующая поликлиническим отделением № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 2» г. Казани; тел.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Elena I. Van'kova, Pulmonologist, Head of Outpatient Department No.1 State Autonomous Healthcare Institution "Clinical Hospital No.2" of Kazan' City; tel.: (843) 554-44-53; e-mail: vankova-e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5001-1259>)

Каракина Марина Леонидовна — д. м. н., врач-гастроэнтеролог, врач-аллерголог-иммунолог, врач-пульмонолог Общества с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр "Здоровье Плюс"»; тел.: (34368) 7-70-70; e-mail: help@zdroveplus.ru

Marina L. Karakina, Doctor of Medicine, Gastroenterologist, Allergist-Immunologist, Pulmonologist, Limited Liability Company "Zdorov'ye Plyus" Multi-Disciplinary Medical Center; tel.: (34368) 7-70-70; e-mail: help@zdroveplus.ru

Участие авторов

Авдеев С.Н. — дизайн исследования, редактирование статьи

Емельянов А.В., Курбачева О.М. — дизайн исследования, набор пациентов, редактирование статьи

Демко И.В. — набор пациентов, обсуждение результатов

Костина Н.Э., Болдина М.В., Кулбаисов А.М., Есаулова Н.А., Шогенова М.С., Уханова О.П., Кароли Н.А., Григорьева Е.В., Петрова Д.В., Ревель-Муроз Н.П., Фомина Д.С., Ванькова Е.И., Каракина М.Л. — набор пациентов, заполнение карт

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors Contribution

Avdeev S.N. — study design, article editing

Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M. — study design, patient recruitment, article editing

Demko I.V. — patient recruitment, discussion of the results

Kostina N.E., Boldina M.V., Kulbaisov A.M., Esaulova N.A., Shogenova M.S., Ukhanova O.P., Karoli N.A., Grigorieva E.V., Petrova D.V., Revel-Muroz N.P., Fomina D.S., Van'kova I.E., Karakina M.L. — recruitment of patients, filling in patient records

All authors confirm compliance of their authorship with the ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the manuscript, read and approved the final version to be published).



ТЕЗСПИРЕ

тезепелумаб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ[#]

**биологический препарат
снижающий частоту обострений БА
независимо от фенотипа или уровня
биомаркеров у пациентов с ТБА
и коморбидным ПРС¹⁻⁴**

98%

СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ
в оперативном хирургическом лечении
у пациентов с ПРС vs плацебо⁵

71%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ БА
vs плацебо²

85%

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ
по причине обострения БА vs плацебо³

Общая характеристика
лекарственного препарата
Тезспире 110 мг/мл
ЛП-№(002978)-РГ(RU)



AstraZeneca

[#] согласно данным государственного реестра лекарственных средств⁶ Тезепелумаб является первым и единственным моноклональным антителом к TSLP на 16.05.2024. Зарегистрирован для терапии ТБА без указания фенотипа заболевания.

БА — бронхиальная астма; ТБА — тяжелая БА; vs — по сравнению с; ПРС — полипозный риносинусит

1. Общая характеристика лекарственного препарата Тезспире (раствор для подкожного введения, 110 мг/мл) от 12.05.2025. Регистрационное удостоверение ЛП-№(002978)-РГ(RU) от 10.08.2023; 2. Corren J, et al. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-946; 3. Menzies-Gow A, et al. N Engl J Med. 2021;384: 1800-1809. 4. Wechsler M et al. Lancet Respir Med. 2022;10(7):650-660; 5. Menzies-Gow A et al. Respir Res. 2020;21:268; 6. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 16.05.2024. URL <https://grls.rosminzdrav.ru>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз» 123112, город Москва, 1-й Красновардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30. Телефон: +7 (495) 799-56-99, www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: TEZ-RU-26038. Дата одобрения: 12.09.2025. Дата истечения: 11.09.2027.

Клиническая эффективность и безопасность топической антибактериальной терапии при обострениях хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких

В.Н. Антонов¹ ✉, Г.Л. Игнатова¹, С.В. Куприянов¹, С.Н. Авдеев²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64

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

Резюме

Хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных респираторных заболеваний, обуславливающих высокую заболеваемость и значительную утрату трудоспособности. При частом развитии обострений у пациентов с ХОБЛ наблюдается длительное ухудшение показателей функции дыхания и газообмена, быстрое прогрессирование заболевания, значимое снижение качества жизни, что к тому же сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Наиболее доступным и эффективным местным терапевтическим средством является ингаляционный аэрозоль тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), однако в доступной международной и отечественной литературе данных об использовании данного препарата в реальной клинической практике недостаточно. **Целью** исследования являлась оценка клинической и фармакоэкономической эффективности ТГА по сравнению с системными антибактериальными препаратами (АБП) при лечении обострений ХБ и ХОБЛ. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся в Челябинском областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» в период 2020–2024 гг., включающий в общей сложности 1 151 случай диагностированных обострений ХБ и ХОБЛ, при которых требуется назначение антибактериальной терапии (АБТ). Проведена оценка клинической и фармакоэкономической эффективности. **Результаты.** Применение топического АБП ТГА (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) позволяет достигать ремиссии у пациентов с инфекционным обострением ХБ и ХОБЛ, при этом период до следующего обострения увеличивается на 28,09 дня (95%-ный доверительный интервал – 16,57–39,6; $p < 0,01$) по сравнению с анализируемыми системными АБП. При приеме ТГА быстро уменьшаются основные симптомы обострения (кашель, одышка и выделение мокроты). Таким образом, при использовании ТГА снижаются экономические затраты на ведение пациентов и уменьшается экономическое бремя ХБ и ХОБЛ. **Заключение.** При использовании ТГА в клинической практике наблюдаются снижение частоты обострений, увеличение периода до следующего обострения и повышение эффективности АБТ при снижении экономических затрат.

Ключевые слова: хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, обострение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование было проведено при поддержке компании «Замбон Фарма».

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 8) одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 19.12.25. Перед началом исследования пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

© Антонов В.Н. и соавт., 2026

Для цитирования: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Куприянов С.В., Авдеев С.Н. Клиническая эффективность и безопасность топической антибактериальной терапии при обострениях хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (2): 350–362. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-350-362

Clinical efficacy and safety of topical antibacterial therapy in exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease

Vladimir N. Antonov¹ ✉, Galina L. Ignatova¹, Semyon V. Kupriyanov¹, Sergey N. Avdeev²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

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

Abstract

Chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the most common respiratory diseases and are associated with high morbidity and significant disability. Frequent exacerbations of COPD lead to prolonged deterioration in respiratory function and gas

exchange, faster disease progression, a significant decrease in the quality of life, and significant treatment costs. The most affordable and effective local therapeutic agent is inhaled aerosol of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA). However, there is insufficient data in the international and domestic literature on using this drug in real clinical practice. **The aim** of this study was to evaluate the clinical and pharmacoeconomic efficacy of TGA compared with systemic antibacterial drugs in the treatment of exacerbations of CB and COPD. **Methods.** A retrospective analysis of medical records was carried out, including a total of 1,151 cases of exacerbations of CKD and COPD diagnosed and treated at the Chelyabinsk Regional Pulmonological Center in 2020 – 2024. The clinical and pharmacoeconomic efficacy was evaluated. **Results.** The use of the topical antibacterial drug TGA (Fluimucil antibiotic IT®) makes it possible to achieve remission in patients with infectious exacerbations of CB and COPD and increase the time interval to the next exacerbation by 28.09 days (95% CI – 16.57 – 39.6 days, $p < 0.01$) compared with systemic antimicrobial drugs. The use of TGA leads to a rapid decrease in the main symptoms of exacerbation (decreased cough, shortness of breath, and sputum production). The use of TGA reduces the economic cost per patient, thus reducing the economic burden of CB and COPD. **Conclusion.** The use of TGA in clinical practice helps reduce the frequency of exacerbations, increase the time to the next exacerbation and increase the effectiveness of antibacterial therapy, while reducing the costs.

Key words: chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, exacerbation.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding. The study was conducted with the support of Zambon Pharma.

Ethical review. The Research Protocol (No.8) was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation on December 19, 2025. Before starting the study, the patients confirmed their participation with written informed voluntary consent.

© Antonov V.N. et al., 2026

For citation: Antonov V.N., Ignatova G.L., Kupriyanov S.V., Avdeev S.N. Clinical efficacy and safety of topical antibacterial therapy in exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (2): 350–362 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-2-350-362

Хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных респираторных заболеваний, обуславливающих высокую заболеваемость и значительную утрату трудоспособности [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, симптомы ХБ могут встречаться у 2,6–34,6 % пациентов в популяции [3, 4]. В Российской Федерации распространенность ХБ составляет 10–20 % [5]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, ХОБЛ страдают 2,4 млн человек, однако по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества, реальные показатели составляют около 9–11 млн, включая недиагностированные случаи [6]. ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [6].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХБ и ХОБЛ. Обострение может быть одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [6].

Наиболее значимыми патогенами, вызывающими обострения, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* и *Moraxella catarrhalis* [7]. Обострения негативно влияют на прогноз заболевания и представляют собой значительную финансовую нагрузку для всей системы здравоохранения. При инфекционных обострениях в настоящее время препаратами выбора являются антибактериальные препараты (АБП). В условиях значительного роста резистентности топические препараты обладают существенными

преимуществами. Наиболее доступным и эффективным местным терапевтическим средством является ингаляционный аэрозоль тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) (Флуимуцил®-антибиотик ИТ). В доступной международной и отечественной литературе данных об использовании этого препарата в реальной клинической практике недостаточно [8]. В России несколько клинических исследований применения этого препарата при обострениях респираторных заболеваний были проведены относительно давно [9, 10].

С учетом возможных изменений частоты резистентности патогенов к АБП и относительно малого объема выборки в предыдущих исследованиях необходимы исследования текущей клинической эффективности и безопасности ТГА при обострениях ХБ и ХОБЛ.

Целью исследования являлась оценка клинической и фармакоэкономической эффективности ТГА по сравнению с системными АБП (САБП) при лечении обострений ХБ и ХОБЛ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся в Челябинском областном пульмонологическом центре Государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» в период 2020–2024 гг., включающий в общей сложности 1 151 случай диагностированных обострений ХБ и ХОБЛ, при которых требуется назначение антибактериальной терапии (АБТ).

Отбор пациентов осуществлялся в локальной электронной медицинской информационной системе по ключевым словам-запросам. Из полученной когорты пациентов в обратном хронологическом порядке, начиная со случаев обострений ХОБЛ и ХБ, зафиксированных в сентябре 2024 г., последовательно

отбирались случаи обострений до достижения полного объема выборки во всех контрольных группах. Дополнительной избирательности, кроме принципа обратной хронологии, не применялось.

Срок наблюдения после эпизода обострения был ограничен 12 мес.

Все случаи обострений ХБ / ХОБЛ были распределены на 2 группы сравнения:

- 1-я группа ($n = 553$) — пациенты, получавшие ТГА; продолжительность терапии составляла до 9 дней;
- 2-я группа ($n = 598$) — пациенты, получавшие САБП (амоксциллин / клавуланат ($n = 152$); цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим) ($n = 152$); макролиды (азитромицин) ($n = 151$); фторхинолоны (моксифлоксацин) ($n = 143$); продолжительность терапии была сопоставима с таковой в 1-й группе.

Критерии включения:

- пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 18 лет и старше;
- обострения ХБ и ХОБЛ в период 2020–2024 гг.;
- подтвержденная бактериальная природа обострения, при которой требуется АБТ.

Критерии не включения:

- беременность;
- лактация;
- декомпенсация соматических заболеваний;
- одновременное применение АБП / антимикробных или противовоспалительных препаратов для лечения других хронических или острых заболеваний;
- анамнестические данные о непереносимости или гиперчувствительности к тиамфениколу или ацетилцистеину, контрольным препаратам.

Первичная конечная точка: время клинической ремиссии в днях (число дней без обострения / до наступления следующего обострения), ограниченное периодом наблюдения до 12 мес.

Вторичные конечные точки:

- число госпитализаций по поводу обострений;
- клинически значимое снижение кашля и продуктивности отхождения мокроты (по опроснику *Breathlessness Cough Sputum Scale* — BCSS). Использование опросника BCSS позволяет пациенту и врачу в режиме реального времени количественно оценить вариабельность симптомов, связанных с началом и пиком обострения заболевания, и определить эффективность терапии. Уменьшение среднего общего балла на > 1 на фоне терапии обострения соответствует значительному снижению тяжести симптомов; уменьшение значения BCSS в пределах 0,6 интерпретируется как умеренное улучшение;
- гнойность мокроты (по общему анализу мокроты, с подсчетом лейкоцитов и эпителиальных клеток);
- снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), показатели лейкоцитарной формулы (по данным общего и биохимического анализа крови);
- изменение качества жизни (по респираторному вопросу *St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ). В вопросник SGRQ включены 76 вопро-

сов, структурированных таким образом, что при ответах на них отражается субъективная оценка больными респираторных расстройств (характер физической деятельности и ее ограничений, психосоциальной адаптации, влияние статуса здоровья на трудовую деятельность и повседневную активность, эмоциональное восприятие болезни, отношения с близкими людьми, потребность в лечении, прогноз заболевания). SGRQ состоит из 4 доменов (шкал): 1-я — шкала симптомов, 2-я — активности, 3-я — воздействия (влияния), 4-я — общий счет. Шкала симптомов (*Symptoms*) затрагивает воздействие симптомов обструкции дыхательных путей, их частоту и серьезность. Шкала активности (*Activity*) связана с видами деятельности, которые мотивируют или затрудняют дыхание пациента. Шкала воздействия (*Impact*) включает в себя ряд аспектов, связанных с социальной деятельностью и психологическими нарушениями, вызванными бронхообструктивным синдромом. Также подсчитывается общий счет (*Total*), суммирующий влияние заболевания на общее состояние здоровья. В исследованиях, проводимых в динамике заболевания или при оценке эффективности различных лечебных программ, клинически значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла;

- число и степень тяжести репортированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с исследуемым препаратом;
- стоимость законченного случая лечения.

Для сравнения вторичных конечных точек все случаи обострения были распределены на подгруппы — обострений ХОБЛ и обострений ХБ соответственно.

Оценка вторичных конечных точек происходила перед включением в протокол исследования и по достижении первичной конечной точки (обострения) или 12 мес. наблюдения.

Статистические методы. При первичном статистическом анализе сравнивались 553 случая терапии обострения препаратом ТГА и 598 случаев терапии обострения одним из препаратов сравнения — пероральным САБП — с целью демонстрации меньшей эффективности использования топической терапии. С учетом ретроспективного дизайна и отсутствия рандомизации коррекция на влияние потенциальных конфундирующих факторов была проведена с использованием многомерной регрессионной модели. В модель были включены следующие ковариаты: возраст пациента и тяжесть заболевания. Анализ первичной конечной точки (времени до обострения) осуществлялся методом бутстрепа доверительных интервалов для правоцензурированных данных по процедуре Эфрона с последующим рецентрированием. В качестве статистики использовался показатель среднего времени выживаемости к определенному моменту (*Residual Mean Survival Time* — RMST) [11].

Анализ вторичных конечных точек осуществлялся по плану: сравнение признаков проводилось с использованием статистики Манна—Уитни с поправкой на множественные сравнения Холма.

Фармакоэкономический анализ осуществлялся с помощью расчета коэффициента СЕА (соотношение затрат и эффективности). Анализ СЕА как критерий фармакоэкономической эффективности был вычислен по следующей формуле:

$$CEA = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где СЕА — коэффициент затрат на единицу эффективности; DC_1 — прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение тестовой группы; DC_2 — прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение контрольной группы; Ef_1 — эффективность лечения (определяется по первичной конечной точке) тестовой группы; Ef_2 — эффективность лечения контрольной группы.

Ввиду наличия нескольких подгрупп контроля параметры контрольной группы рассчитывались как среднее значение по всем подгруппам или как минимальное значение среди подгрупп, выбранное в качестве референсного.

Поскольку в электронных медицинских картах содержались только случаи, при которых требуются назначение и / или отмена соответствующих препаратов, учитывались ограничения данного анализа.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с включенными в исследование случаями обострений ХБ и ХОБЛ представлена в таблице.

Проведен анализ групп по стратификационным признакам (пол, возраст, патология — ХОБЛ / ХБ). Значимых отличий между группами (критерий Манна–Уитни для возраста; $p = 0,70$; критерий χ^2 для пола; $p = 0,85$) не обнаружено.

Анализ первичной конечной точки

Цель анализа первичной конечной точки — показать наименьшую эффективность терапии топическим АБП ТГА по сравнению с применением САБП.

Для анализа использовался показатель среднего времени до наступления обострения — RMST. Результаты представлены на рис. 1.

Выборочная разница RMST числа дней до ремиссии между группами ТГА и САБП составила 28,09 дня (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 16,57–39,6; $p < 0,01$). Границы ДИ разницы средних не выходили за рамки допустимой погрешности в 20 % от значения контрольной группы (САБП), что соответствует предположению о наименьшей эффективности топической АБТ.

Таким образом, было показано, что при применении топической АБТ ТГА у пациентов с ХБ и ХОБЛ статистически значимо увеличивается интервал времени до следующего эпизода обострения. С учетом других преимуществ использования ингаляционных препаратов, в частности, создание высоких концентраций в очаге инфекции, меньшее число возникающих нежелательных явлений по сравнению с САБП, сдерживание дальнейшего роста резистентности респираторных возбудителей к САБП, ТГА может рассматриваться как реальная альтернатива для большинства пациентов с обострениями ХБ и ХОБЛ и другими респираторными патологиями [12].

Анализ вторичных конечных точек

В результате исследования были выявлены существенные преимущества применения при терапии больных с обострением ХБ и ХОБЛ топического ингаляционного ТГА перед таблетированными САБП в виде уменьшения одышки, кашля, выделения мокроты

Таблица
Клиническая характеристика пациентов до назначения терапии
Table
Clinical characteristics of the patients before therapy

Показатель	ТГА (n = 553)		САБП (n = 598)	
	ХОБЛ	ХБ	ХОБЛ	ХБ
Общее число обострений, n	269	284	299	299
Возраст, годы (95%-ный ДИ)	62,5 (49,9–74,9)	46,30 (43,1–49,8)	61,9 (48,6–75,2)	45,9 (42,3–49,5)
BCSS, баллы	10,10 ± 1,46	6,86 ± 0,88	10,10 ± 1,48	6,88 ± 0,90
Гнойность мокроты, число лейкоцитов, клеток в поле зрения	45,63 ± 13,86	30,04 ± 13,66	46,05 ± 113,61	35,07 ± 110,29
СРБ, мг / л	26,91 ± 12,73	14,35 ± 5,11	27,08 ± 12,04	14,45 ± 4,99
Уровень лейкоцитов по данным общего анализа крови, кл. / мкл	11,89 ± 1,21	11,09 ± 1,23	11,92 ± 11,15	11,01 ± 1,22
Оценка по SGRQ, баллы	47,39 ± 6,50	36,17 ± 15,13	47,08 ± 6,63	35,76 ± 4,59
Число обострений за период наблюдения	1,15 ± 0,36	1,14 ± 0,36	1,25 ± 0,46	1,17 ± 0,38
Число госпитализаций	0,11 ± 0,31	0,09 ± 0,28	0,14 ± 0,36	0,10 ± 0,30
Время до обострения, дни	308,58 ± 92,12	314,75 ± 86,15	272,52 ± 125,82	298,03 ± 94,98

Примечание: ТГА — тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП — системные антибактериальные препараты; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБ — хронический бронхит; ДИ — доверительный интервал; BCSS (Breathlessness Cough Sputum Scale) — шкала одышки, кашля и мокроты; СРБ — С-реактивный белок; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) — респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия.

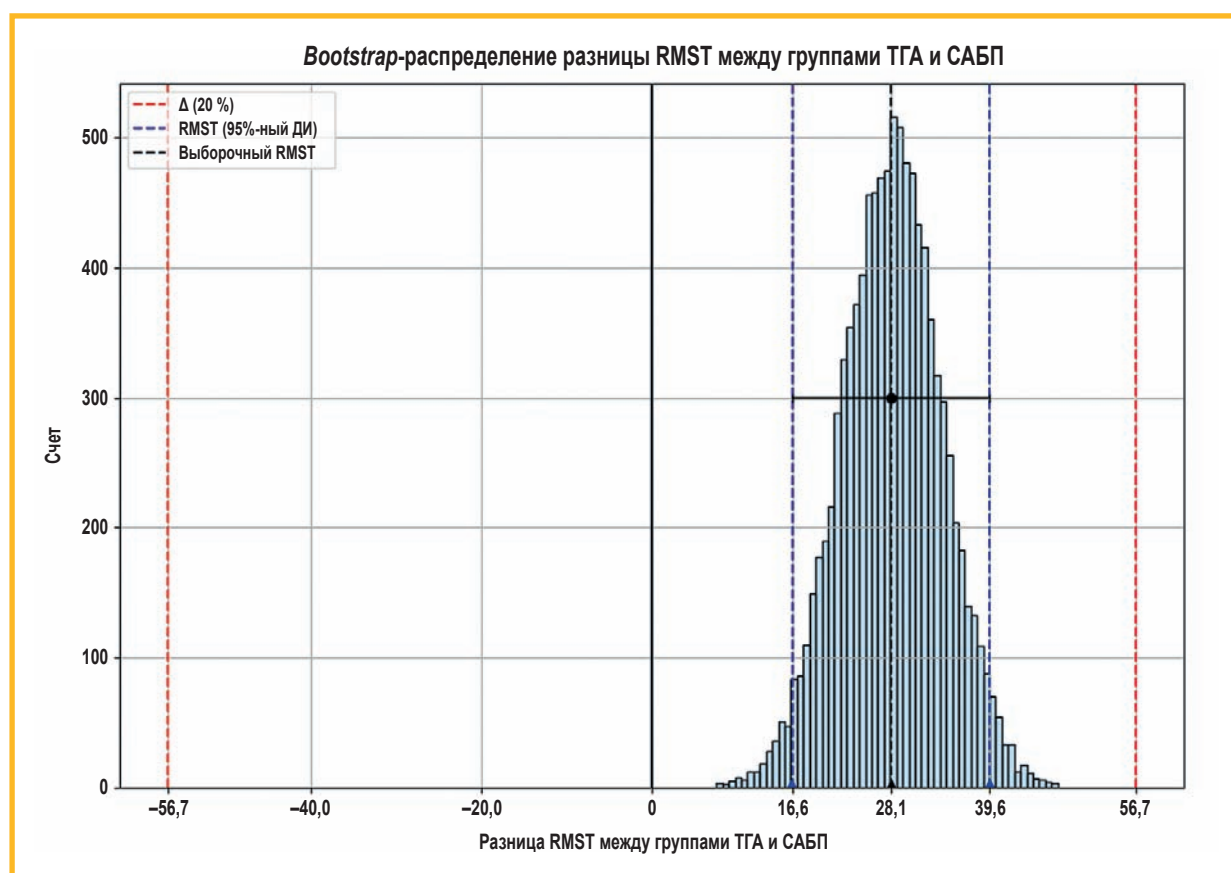


Рис. 1. Изменения среднего времени до обострения

Примечание: *Bootstrap* – практический компьютерный метод исследования распределения статистик вероятностных распределений; RMST (*Residual Mean Survival Time*) – показатель среднего времени до наступления обострения; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты; ДИ – доверительный интервал.

Figure 1. Changes in the mean time to exacerbation

и улучшения качества жизни больных в целом. В подгруппе пациентов с ХБ динамика изменения состояния пациентов при терапии ТГА составила $5,1 \pm 0,88$ балла vs $3,86 \pm 0,91$ балла – у пациентов, принимавших САБП ($p < 0,01$). У пациентов с ХОБЛ снижение оценки по BCSS составило $6,17 \pm 1,10$ балла при терапии ТГА vs $4,18 \pm 0,9$ балла – при терапии САБП ($p < 0,01$) (рис. 2).

Гнойность мокроты определялась по уровню лейкоцитов в мокроте. У пациентов с ХОБЛ до старта курса АБТ при обострении регистрировались высокие значения данного показателя по сравнению с таковым у больных ХБ (см. таблицу).

Динамика изменения гнойности мокроты отражена на рис. 3.

Продemonстрировано, что у пациентов с ХБ нет статистической разницы влияния топических АБП и САБП на исход терапии, при этом в подгруппе пациентов с ХОБЛ регистрируется статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение числа лейкоцитов в общем анализе мокроты при использовании ТГА по сравнению с САБП.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание, что именно топический АБП способен статистически значимо снизить уровень гнойности мокроты у пациентов с изначально более высоким его уровнем за счет создания необходимых концентраций лекарственного препарата в очаге инфекции.

Уровень СРБ на фоне проводимой терапии снижался в обеих группах, но статистически значимых различий динамики изменений в исследуемых группах как по отдельным нозологиям (ХБ – $p > 0,95$; ХОБЛ – $p = 0,6$), так и при объединенном анализе ($p = 0,5$) не выявлено (рис. 4).

При этом изменение уровня лейкоцитоза по данным общего анализа крови у пациентов с обострением ХОБЛ, получающих терапию САБП, было статистически значимо ($p < 0,01$) (рис. 5). Данные результаты объяснимы с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики САБП, создающих более высокие концентрации в системном кровотоке, по сравнению с топическими ингаляционными средствами.

На рис. 6 представлена динамика изменения показателя качества жизни на фоне различных схем АБТ у пациентов исследуемых групп.

У пациентов, получавших терапию топическим АБП ТГА, статистически значимо, как в подгруппе с ХБ ($p < 0,01$), так и у лиц с ХОБЛ ($p < 0,01$), отмечается улучшение показателя качества жизни по вопроснику SGRQ по сравнению с больными, получавшими САБП.

При анализе историй болезни не выявлено значимых нежелательных явлений и отказов от проводимой терапии ТГА, пациенты отмечали хорошую переносимость препарата.

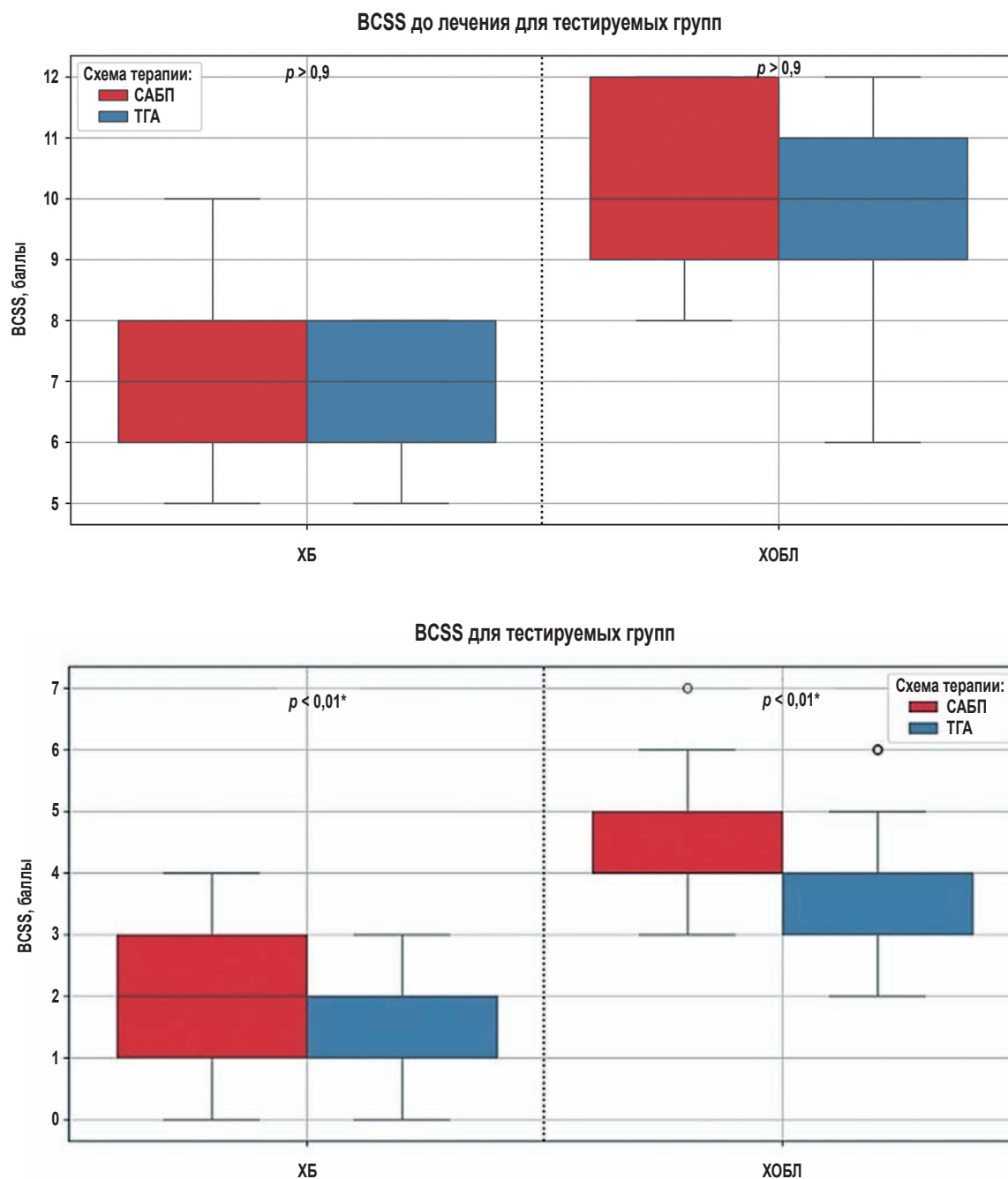


Рис. 2. Изменение основной симптоматики по опроснику BCSS

Примечание: BCSS (*Breathlessness Cough Sputum Scale*) – шкала одышки, кашля и мокроты; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты; * – $p < 0,01$, изменение после терапии.

Figure 2. Changes in the main symptoms according to the BCSS questionnaire

Note: *, $p < 0.01$, change after therapy.

Фармакоэкономический анализ

При проведении фармакоэкономического анализа с использованием приведенной выше формулы СЕА показано, что расчетное значение СЕА составляет 2,65 руб. за единицу полезности при переходе на ТГА у каждого пациента (рис. 7).

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям, в большинстве случаев эмпирическая АБТ инициируется с системных препаратов. Однако не во всех случаях это оптимально, не учитываются определенные факторы развития инфекционного процесса. Как известно, важную роль

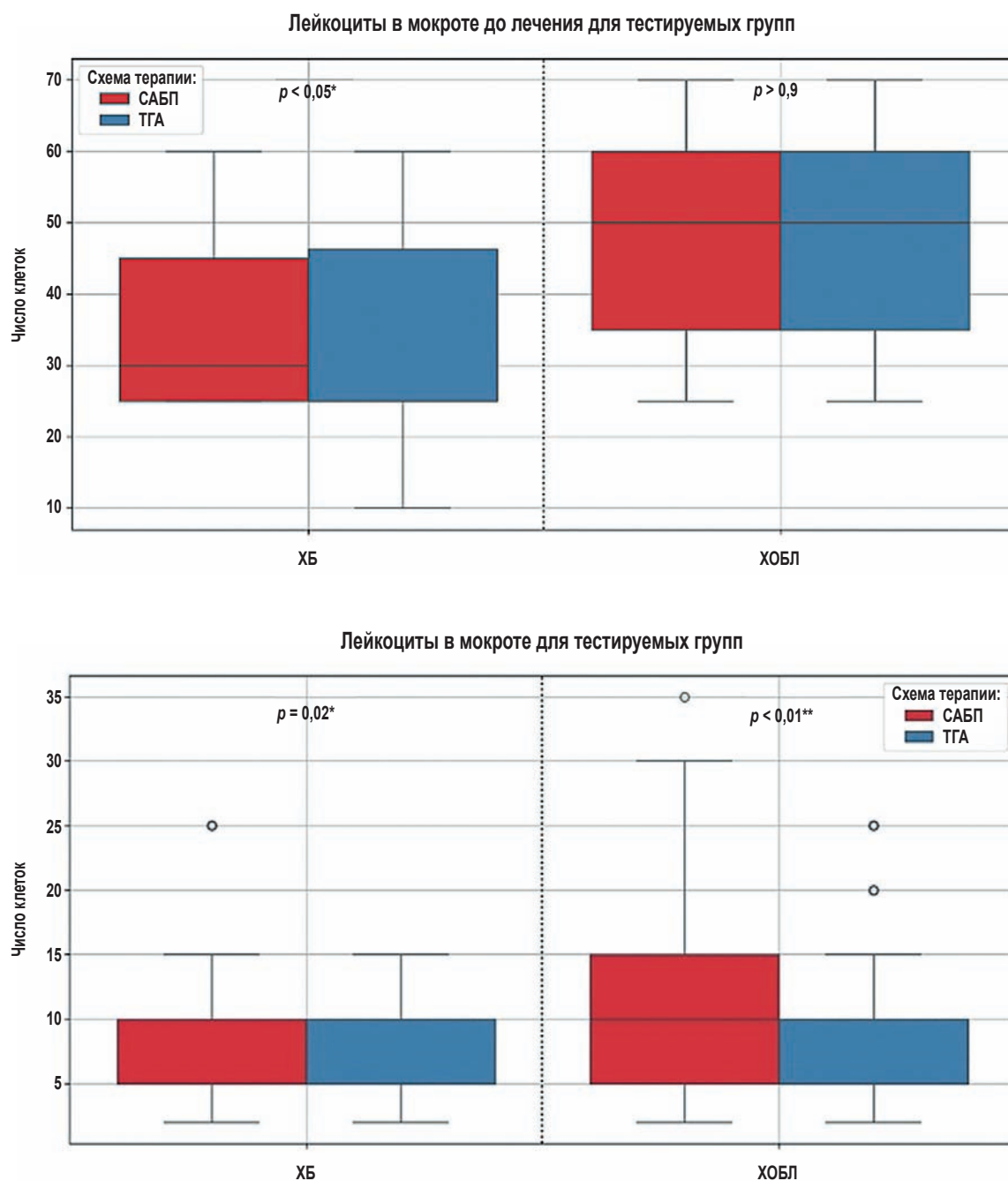


Рис. 3. Динамика изменения уровня лейкоцитов в мокроте пациентов

Примечание: ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты; BCSS (*Breathlessness Cough Sputum Scale*) – шкала одышки, кашля и мокроты; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Figure 3. Changes in the leukocytes count in the sputum

Note: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

в возникновении и хронизации инфекции в верхних и нижних отделах респираторного тракта играет способность патогенов к образованию биопленок [13]. Существуют значительные ограничения в отношении эффективности лечения АБП инфекций, ассоциированных с биопленками. В первую очередь, это обусловлено устойчивостью патогенов в составе биопленки

к действию АБП, способностью матрикса связывать и / или инактивировать АБП, снижением возможности проникновения АБП внутрь биопленки [14, 15]. Данный факт может быть связан также с увеличением числа обострений у пациентов с ХБ и ХОБЛ.

Эффективность ТГА у больных с обострением ХБ с развитием бронхоэктазов ($n = 10$) и обострением

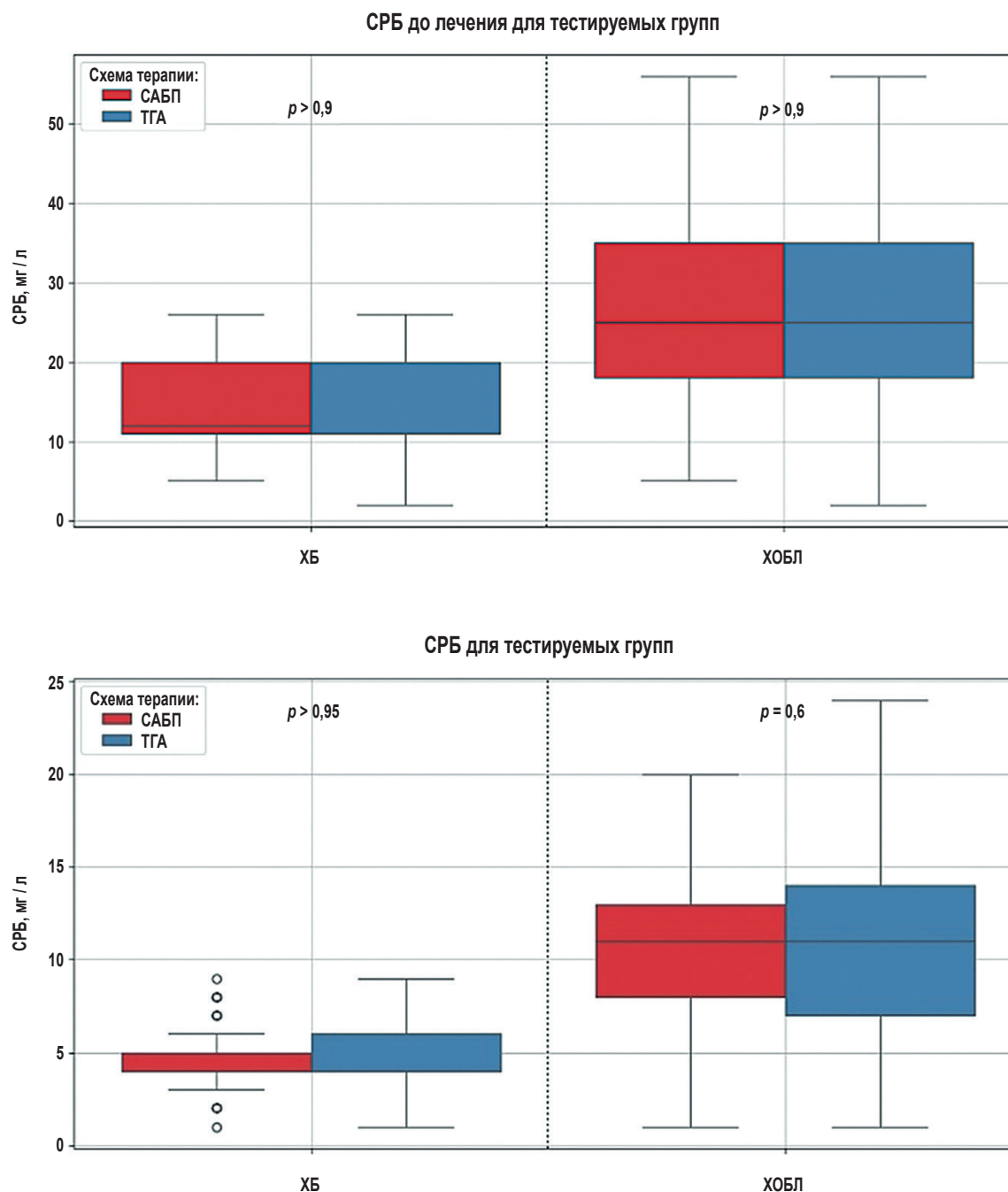


Рис. 4. Динамика уровня С-реактивного белка у пациентов исследуемых групп

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты.

Figure 4. Changes in the C-reactive protein levels in the study groups

бронхитического фенотипа ХОБЛ ($n = 15$) впервые изучалась профессором *С.И. Овчаренко* (2013). Продemonстрировано положительное влияние комбинированного ингаляционного препарата на клиническую симптоматику, лабораторные показатели активности воспаления и изменения качества жизни пациентов. Значительным ограничением данного протокола явилось ограниченное число пациентов ($n = 25$) и ограниченный период наблюдения (6 дней), что не позво-

лило сделать выводы о долгосрочной эффективности препарата [16].

Эффективность ТГА у пациентов с ХБ была показана в клиническом исследовании под руководством профессора *Г.Л. Игнатовой* (2020). Продemonстрировано, что при включении в план лечения пациента с обострением ХБ топического ингаляционного АБП можно сократить сроки лечения на 3,6 дня, что обеспечивает клиническую и экономическую эффектив-

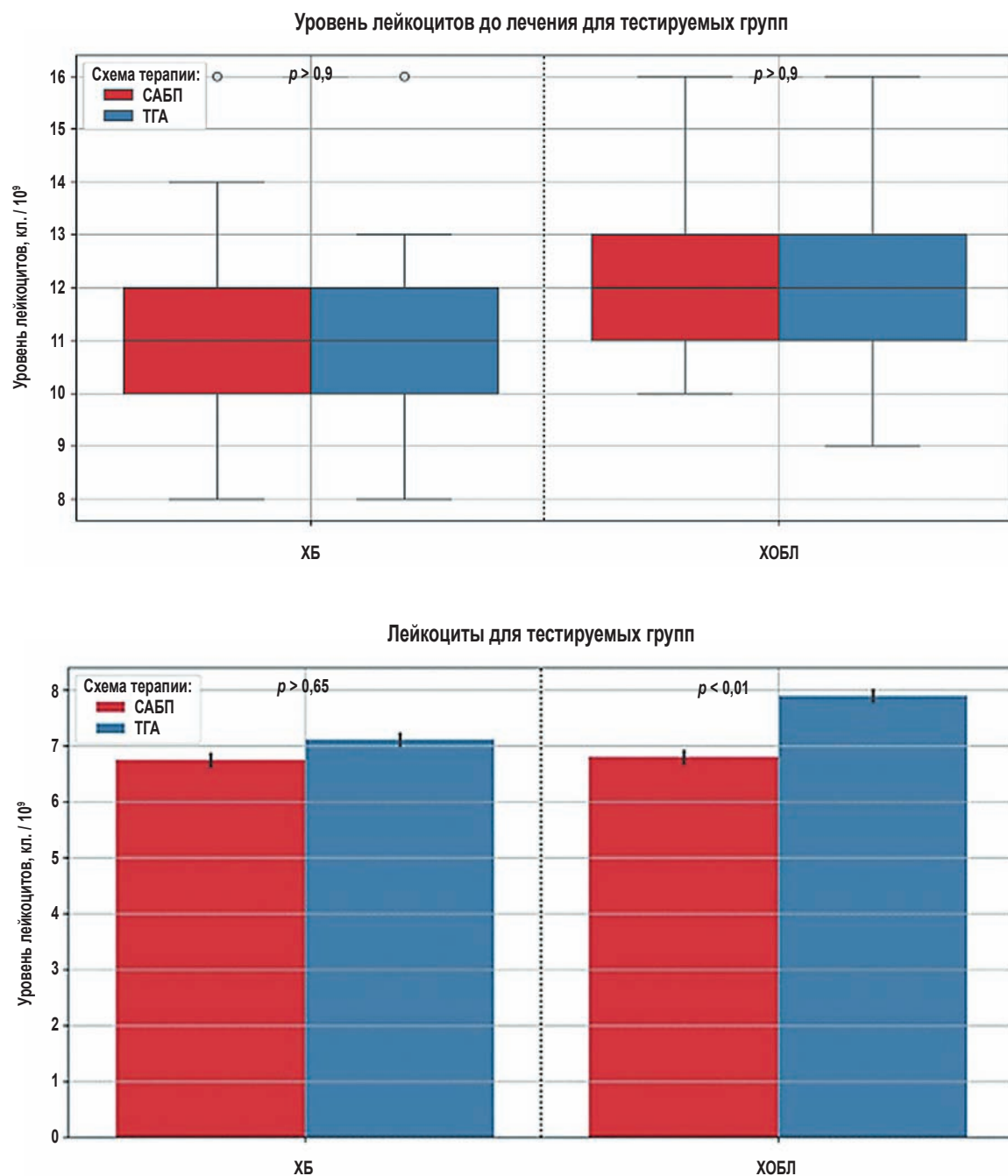


Рис. 5. Динамика изменения уровня лейкоцитов по данным общего анализа крови

Примечание: ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты.

Figure 5. Changes in the level of leukocytes in the complete blood count

ность проводимой терапии и способствует увеличению приверженности лечению [9].

Использование ТГА, представляющего собой молекулярную комбинацию АБП (тиамфеникола глицинат) и муколитического препарата (ацетилцистеин), позволяет преодолеть данные барьеры, добиться в первую очередь снижения частоты обострений, увеличить время до следующего обострения и повысить эффективность АБТ. Кроме того, применение ТГА

повышает комплаенс пациентов и выполнение ими назначенных схем АБТ.

Хорошо известно, что ТГА отличается широким спектром активности, сопоставимым с таковым у АБП, применяющихся для лечения инфекций дыхательных путей. По данным сравнительных исследований показано, что антибактериальная активность ТГА в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,

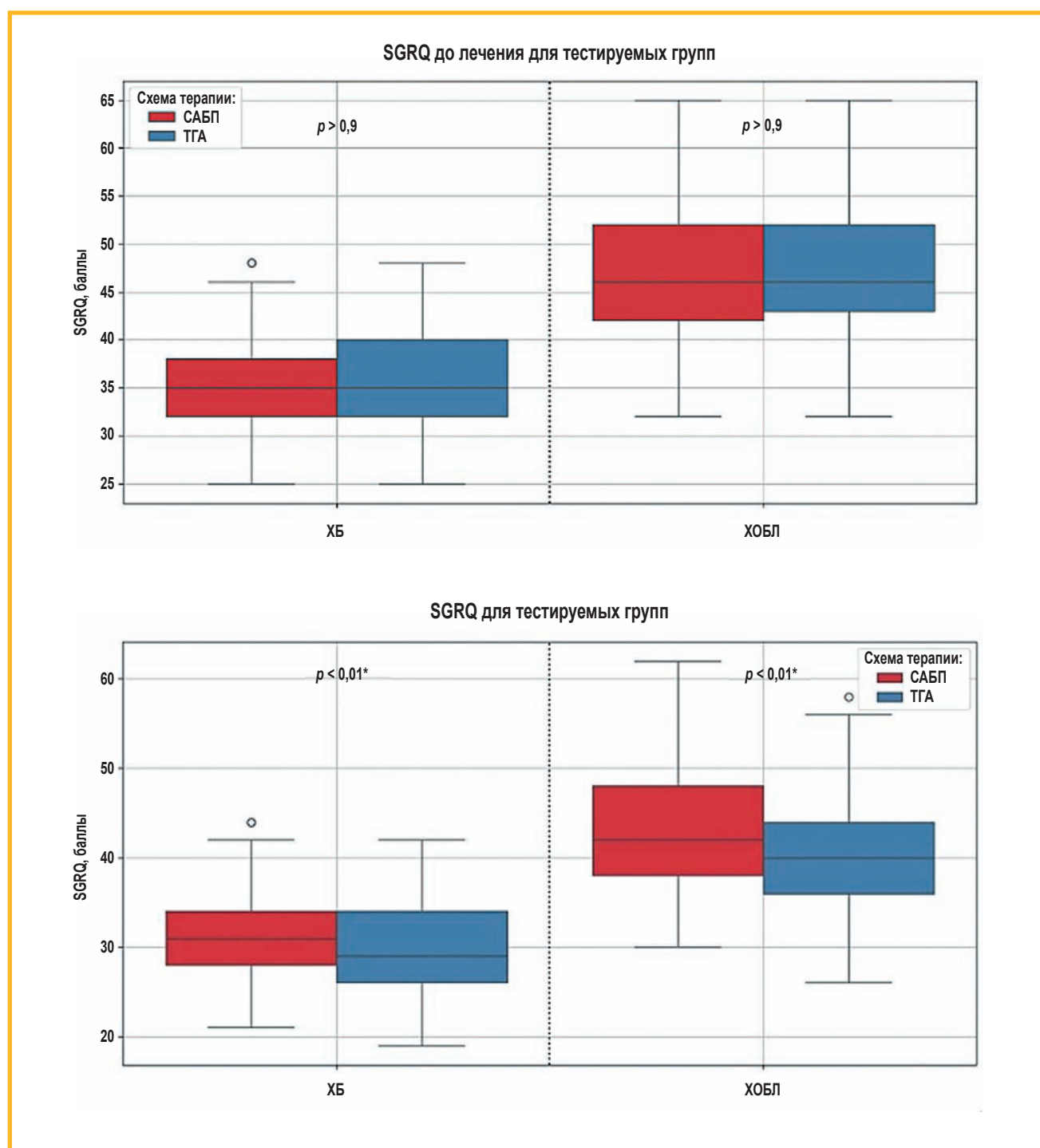


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни по вопросу SGRQ

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия; ХБ – хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты; * – $p < 0,01$.

Figure 6. Changes in the quality of life according to the SGRQ questionnaire

Note: *, $p < 0.01$.

Moraxella catarrhalis и *Haemophilus influenzae* была аналогична таковой амоксициллина с клавулановой кислотой, за исключением устойчивых к метициллину штаммов *S. aureus* [16].

Одним из важных компонентов лечения инфекционных обострений респираторных инфекций является применение топических АБП. К сожалению, сведения

об эффективности их использования в широкой клинической практике ограничены. В настоящее время назрела необходимость в более масштабных и хорошо организованных клинических исследованиях. Каждый новый клинический протокол будет вносить неоценимые данные, которые необходимы для совершенствования и оптимизации клинических рекомендаций.

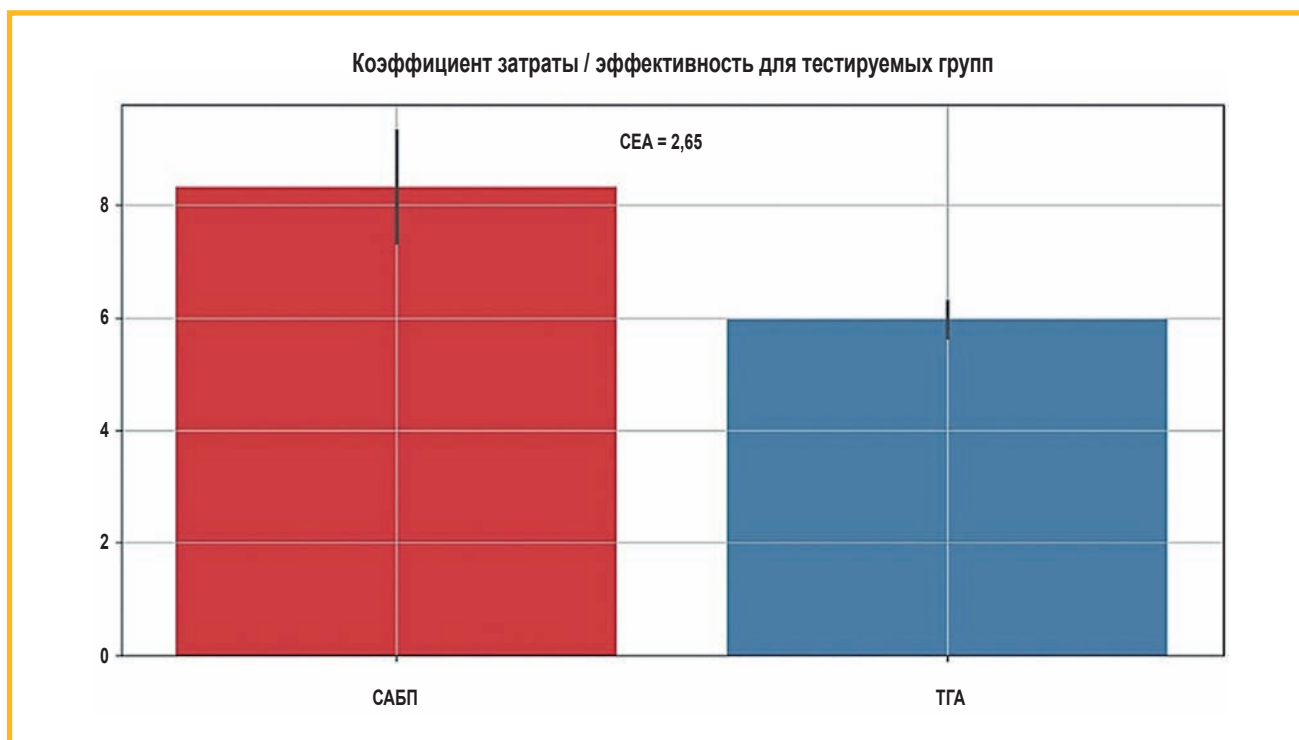


Рис. 7. Расчет разницы стоимости различных схем терапии

Примечание: ТГА – тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат; САБП – системные антибактериальные препараты; CEA – соотношение показателей затрат и эффективности.

Figure 7. Calculated cost differences between different treatment regimens

По результатам фармакоэкономического анализа показана возможность снижения бремени расходов на терапию обострений ХБ и ХОБЛ на 2,65 руб. с каждого завершеного лечением случая при переходе на ТГА, что в пересчете на когорту пациентов примерно 100 тыс. может составить экономию в 265 тыс. руб. на каждое обострение.

По данным фармакоэкономического анализа (при значении CEA 2,65 руб. за единицу полезности) установлено, что при переходе от терапии САБП к ТГА увеличение периода ремиссии на 28,1 дня в среднем будет стоить 74,47 руб. на 1 пациента, что составляет 7 446 500 руб. на 100 000 пациентов в год. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения степень приемлемости устанавливается при помощи фактора «порог готовности платить» (ПГП) (*cost-effectiveness threshold, willingness-to-pay threshold*), который рассчитывается следующим образом:

$$\text{ПГП} = 3 \times \frac{\text{внутренний валовой продукт (для конкретной страны)}}{\text{население страны (количество человек)}}$$

При этом результат выше $2 \times \text{ПГП}$, но ниже $3 \times \text{ПГП}$ определяется как приемлемый, а результат выше $3 \times \text{ПГП}$ – как неприемлемый [17]. По данным открытых источников, за 2024 г. ПГП можно оценить как 4 108 428,042 руб. в год (200,15 трлн руб. на 146 150 789 человек). Используя данный критерий, можно установить, что применение ТГА целесообразно при частоте обострения не выше 110 345 случаев в год.

Заключение

Применение топического АБП ТГА (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) позволяет достигать ремиссии у пациентов с инфекционным обострением ХБ и ХОБЛ, при этом отмечено значительное увеличение периода до следующего обострения. При приеме ТГА быстро уменьшаются основные симптомы обострения (снижаются кашель, одышка и выделение мокроты). Таким образом, при использовании ТГА снижаются экономические затраты на ведение пациентов и уменьшается экономическое бремя ХБ и ХОБЛ.

Литература

1. Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А. и др. Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 448–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472.
2. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (3): 292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646.
3. Pallasaho P., Lundback B., Läspä S.L. et al. Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki study. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 798–809. DOI: 10.1016/S0954-6111(99)90265-2.
4. Cerveri I., Accordini S., Verlato G. et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 85–92. DOI: 10.1183/09031936.01.00087101.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Социальные аспекты хронического бронхита по данным эпидемиологического исследования. *Экология человека*. 2005; (12): 46–49. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnye-aspekty-hronicheskogo-bronhita-po-dannym-epidemiologicheskogo-issledovaniya/viewer>

6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
7. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.Ру*. 2017; 139 (10): 40–48. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategii-profilaktiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> [Дата обращения: 02.03.26].
8. Goswami M., Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (8): 3529–3530. DOI: 10.1128/AAC.00710-10.
9. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Место топической антибактериальной терапии при обострении хронического бронхита. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 69–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-69-74.
10. Капустина В.А., Овчаренко С.И. Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 483–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489.
11. Al-Luhayb A.S. Smoothed bootstrap methods for right-censored data and bivariate data [thesis (doctoral)]. University of Durham; 2021. Available at: <https://theses.durham.ac.uk/id/eprint/14096/>
12. Кунельская Н.Л., Туrowsкий А.Б., Изотова Г.Н. Возможности ингаляционного применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2014; (3): 28–31. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31.
13. Носуля Е.В., Кунельская Н.Л., Ким И.А. Системная и местная антибактериальная терапия острого синусита. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (5): 40–43. DOI: 10.17116/otorino20208505140.
14. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
15. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. et al. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteine and other antimicrobials against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51 (4): 315–324. DOI: 10.1055/s-0031-1300044.
16. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина*. 2013; 74 (5): 102–105. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glitsinata-atsetilsisteinata-v-lechenii-hronicheskikh-zabolevaniy/viewer>
17. Безденежных Т.П., Омеляновский В.В., Мусина Н.З., Федяева В.К., Тепцова Т.С. Теоретические подходы к определению порога готовности платить за технологии здравоохранения. *Фармация*. 2018; 67 (8): 9–15. DOI: 10.29296/25419218-2018-08-02.
18. Pallasaho P., Lundback B., Läspä S.L. et al. Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki study. *Respir. Med.* 1999; 93 (11): 798–809. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90265-2.
19. Cerveri I., Accordini S., Verlato G. et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 85–92. DOI: 10.1183/09031936.01.00087101.
20. Kosarev V.V., Babanov S.A. [Social aspects of chronic bronchitis according to epidemiological research]. *Ekologiya cheloveka*. 2005; (12): 46–49. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnye-aspekty-hronicheskogo-bronhita-po-dannym-epidemiologicheskogo-issledovaniya/viewer> (in Russian).
21. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
22. Avdeev S.N. [Strategies for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Doktor.Ru*. 2017; 139 (10): 40–48. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategii-profilaktiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> [Accessed: March 03, 2026] (in Russian).
23. Goswami M., Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (8): 3529–3530. DOI: 10.1128/AAC.00710-10.
24. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Place of topical antibacterial therapy for exacerbation of chronic bronchitis]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (1): 69–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-69-74 (in Russian).
25. Kapustina V.A., Ovcharenko S.I. [Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in pulmonology]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 483–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489 (in Russian).
26. Al-Luhayb A.S. Smoothed bootstrap methods for right-censored data and bivariate data [thesis (doctoral)]. University of Durham; 2021. Available at: <https://theses.durham.ac.uk/id/eprint/14096/>
27. Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Izotova G.N. [Options for the use of combination inhalers in the treatment of acute sinusitis]. *Meditsinskiy sovet*. 2014; (3): 28–31. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-3-28-31 (in Russian).
28. Nosulya E.V., Kunelskaya N.L., Kim I.A. [Systemic and local antibiotic therapy for acute sinusitis]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020; 85 (5): 40–43. DOI: 10.17116/otorino20208505140 (in Russian).
29. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
30. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. et al. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteine and other antimicrobials against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51 (4): 315–324. DOI: 10.1055/s-0031-1300044.
31. Ovcharenko S.I., Kapustina S.I. [Efficacy and safety of nebulized thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of chronic respiratory diseases]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 74 (5): 102–105. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glitsinata-atsetilsisteinata-v-lechenii-hronicheskikh-zabolevaniy/viewer> (in Russian).
32. Bezdenezhnykh T.P., Omel'yanovskiy V.V., Musina N.Z., Fedayeva V.K., Teptsova T.S. [Theoretical approaches to determining the willingness to pay threshold for health technologies]. *Farmatsiya*. 2018; 67 (8): 9–15. DOI: 10.29296/25419218-2018-08-02 (in Russian).

Поступила: 12.02.26
Принята к печати: 17.03.26

References

1. Avdeev S.N., Demko I.V., Zaytsev A.A. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic bronchitis]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 448–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472 (in Russian).
2. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. et al. [New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2024; 96 (3): 292–297. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202646 (in Russian).

Received: February 12, 2026
Accepted for publication: March 17, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Антонов Владимир Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN-код: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Vladimir N. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher, Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru (SPIN-code: 5660-2160; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (SPIN-код: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru (SPIN-code: 3582-5784; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Куприянов Семен Вадимович — к. м. н., специалист отдела научной работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: pfft@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>)

Semyon V. Kupriyanov, Candidate of Medicine, Specialist of Scientific Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: pfft@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>)

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); главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; 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); 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; SciProfiles: 741582; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Антонов В.Н. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста

Игнатова Г.Л., Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста

Куприянов С.В. — статистическая обработка

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

Antonov V.N. — data collection and processing, study concept and design, writing and editing of the text

Ignatova G.L., Avdeev S.N. — study concept and design, editing

Kupriyanov S.V. — statistical processing

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

В редакцию журнала поступило письмо, в котором затрагивается вопрос о современной трактовке эффекта Бора. Подготовленный ответ состоит из 2 частей: в первой рассмотрен исторический аспект изучения сатурации кислородом в эритроците; во второй части приводится современная трактовка патогенеза эффекта Вериго–Бора.

На вопрос отвечает главный редактор журнала Александр Григорьевич Чучалин.

Б.Ф.Вериго (рис. 1), будучи учеником И.И.Мечникова, проводил исследования по транспорту кислорода эритроцитами. Результаты его работы были опубликованы в 1892 г. [1]. Б.Ф.Вериго впервые установил, что степень диссоциации оксигемоглобина зависит от парциального напряжения двуокиси углерода (PaCO_2) в крови.



Рис. 1. Бронислав Фортунатович Вериго
Figure 1. Bronislaw F. Verigo

Весомый вклад в исследование транспорта кислорода в организме человека внес Кристиан Бор, который в 1891 г. опубликовал работу по «мертвому пространству» легких и его роли в газообменной функции [2]. В 1904 г. была опубликована работа о роли CO_2 и pH крови в сатурации кислорода в эритроцитах. Эта работа принесла К.Бору всемирное признание. Основные положения К.Бора приведены на рис. 2: так, увеличение напряжения диоксида углерода сопровождается понижением pH; эти эффекты оказывают влияние на образование оксигемоглобина. При низких показателях pH гемоглобин высвобождает больше кислорода в ткани, при повышенных показателях pH гемоглобин удерживает кислород.

К.Бор несколько раз номинировался на присуждение ему Нобелевской премии, но более удачливыми оказались его сын Нильс Бор (1922) и внук Оге Бор (1975), – уникальная семья, оставившая глубокий след в науке.

Историческая справедливость побуждает трактовать эффект сатурации и диффузии кислорода в ткани человеческого организма как эффект Вериго–Бора. Однако следует отметить, что за 12 лет до того, как К.Бор описал зависимость сатурации кислорода в эритроцитах от PaCO_2 в крови, эту закономерность в своей работе отметил Б.Ф.Вериго.

- При повышении уровня углекислого газа pH крови снижается
- Это оказывает влияние на способность субъединиц гемоглобина транспортировать кислород
- Более низкий уровень pH приводит к высвобождению гемоглобином большего количества кислорода
- Более высокий pH приводит к тому, что гемоглобин удерживает больше кислорода

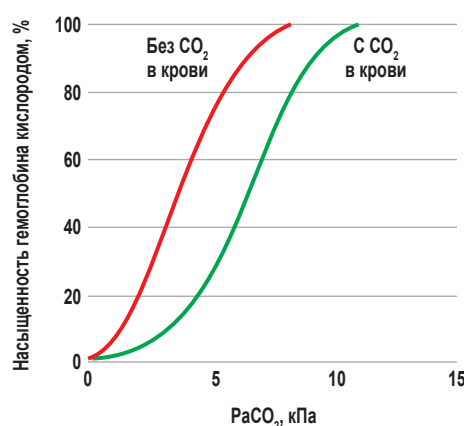


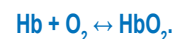
Рис. 2. Эффект Бора
Примечание: PaCO_2 – парциальное давление кислорода.
Figure 2. Bohr effect

Вторая часть вопроса, поступившего в редакцию, касается интерпретации патогенетических механизмов транспорта кислорода в эритроциты, метаболизма CO_2 и атомарного водорода, т. е. параметров, определяющих гомеостаз.

Респираторная система играет особую роль, т. к. несет ответственность за газообменную функцию; в альвеолярном компартменте, где дезоксигемоглобин трансформируется в оксигемоглобин, происходит также элиминация углекислоты. Эритроцит проходит через легочный капилляр в течение 0,75 с, однако это время оказывается достаточным для осуществления сатурации кислорода в гемическую структуру гемоглобина и элиминации из крови углекислого газа. Эффект Вериге—Бора состоит в том, что при снижении PaCO_2 возрастает сродство гемоглобина к кислороду.

Разница в метаболизме кислорода, CO_2 и протона в зависимости от тканей человеческого организма схематически представлена на рис. 3.

Если в легочных капиллярах происходит диссоциация кислорода в гемоглобин, то в других тканях осуществляется диффузия кислорода из капилляров в ткани, в конечном счете — в митохондрии; другая зависимость — в метаболизме CO_2 . Углекислый газ элиминируется из организма в процессе респираторного цикла, в то время как в нереспираторных тканях CO_2 растворяется в плазме (5 %), соединяется с гемоглобином (карбогемоглобин — 20 %), но большая его часть представлена в бикарбонате (до 80 %) и тесно связана с метаболизмом угольной кислоты. Этот биологический процесс может быть представлен следующим образом:



Однако этот процесс не отражает полную картину, т. к. не учитывается роль таких лиганд, какими являются ион водорода и CO_2 . Чтобы учесть роль атомарного водорода, реакцию следует записать таким образом:



Протонированная форма гемоглобина повышает сатурацию кислорода в гемоглобине. Таким образом, ионы водорода играют патогенетическую роль как в процессе сатурации кислородом, так и его диффузии в ткани.

На рис. 4 представлены конформационные изменения гема, которые приводят к аллостерической регуляции диффузии кислорода в ткани.

В форме Т (см. рис. 4) гем отдает кислород в ткани. В этом процессе большую роль выполняет 2,3-бисфосфоглицерат (БФГ). Он синтезируется в эритроцитах из промежуточного продукта окисления глюкозы — 1,3 БФГ. В физиологических условиях БФГ в эритроцитах находится в высокой концентрации, которая не меняется при циркуляции из легких в ткани и обратно. Концентрация БФГ может возрасти при гипоксемии.

Таким образом, эффект Вериге—Бора отражает патогенетическую связь сатурации кислорода в гемоглобин и его диффузию из капилляров в ткани; на этот гомеостатический процесс оказывает влияние PaCO_2 и протенирование гемоглобина ($\text{HHb} + \text{O}_2 = \text{HbO}_2 + \text{H}^+$).

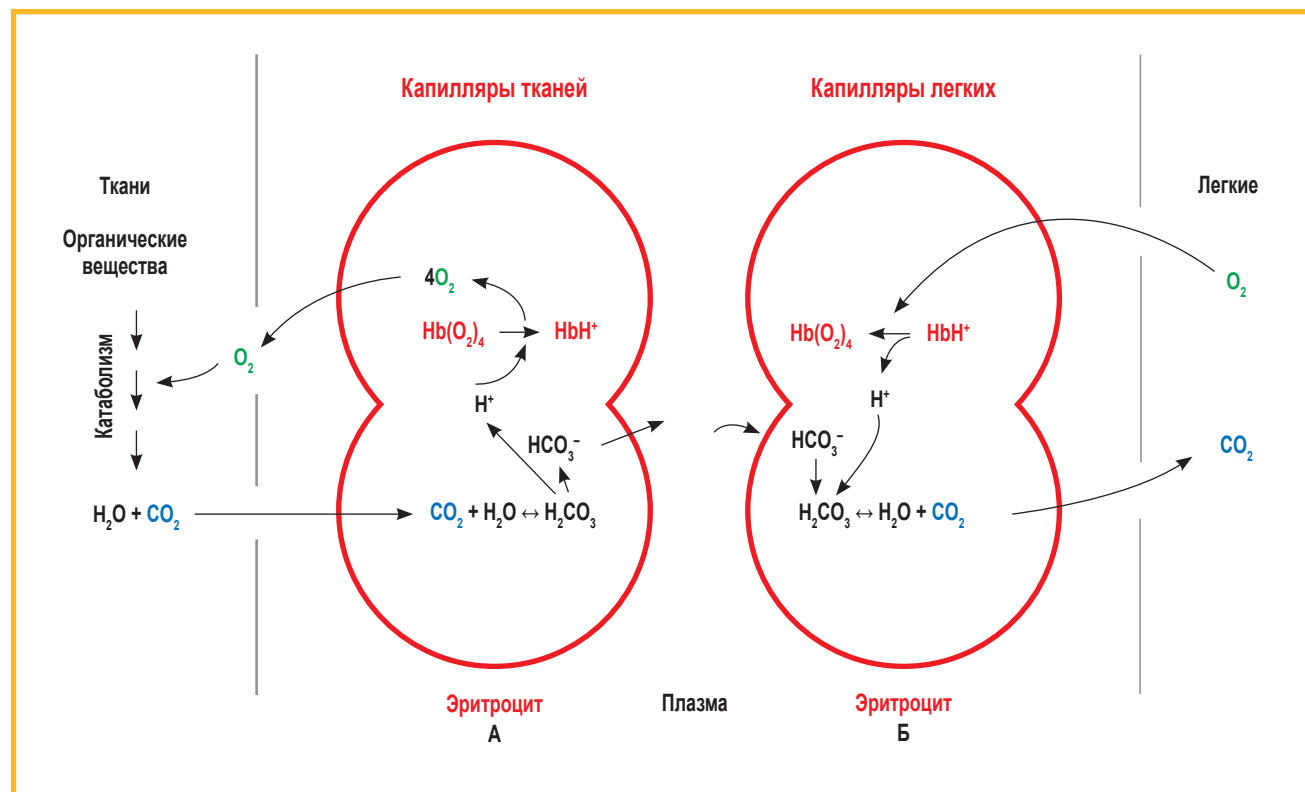


Рис. 3. Метаболизм кислорода, двуокиси углерода и протона в тканях человеческого организма

Figure 3. Metabolism of oxygen, carbon dioxide and protons in human tissues

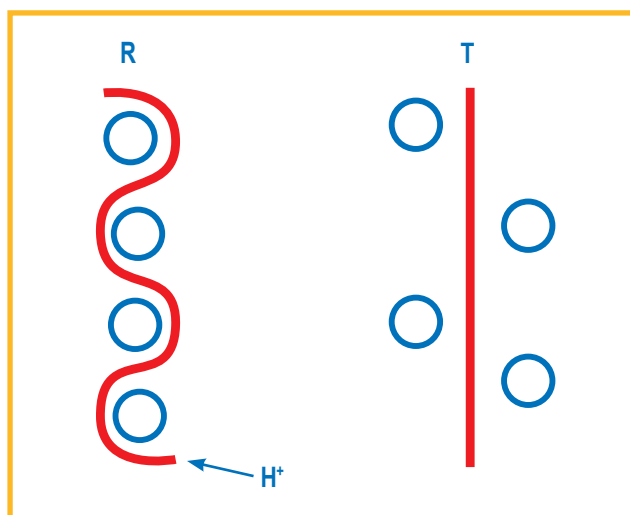


Рис. 4. Конформационные изменения гема, приводящие к аллостерической регуляции диффузии кислорода в ткани
Примечание: R – состояние расслабленное; T – состояние напряженное.

Figure 4. Conformational changes in heme leading to allosteric regulation of oxygen diffusion in tissues

Note: R – relaxed state; T – tense state.

Современная трактовка эффекта Вериги—Бора позволяет персонализировать респираторную поддержку, которая основана на комбинированном применении медицинских газов — кислорода, водорода и оксида азота.

Литература / References

1. Werigo B. Zur Frage über die Wirkung des Sauerstoffs auf die Kohlensäureausscheidung in den Lungen. *Pflüger Arch.* 1892; 51: 321–361. DOI: 10.1007/BF01671024.
2. Bohr C. Ueber die Lungenathmung. *Skand. Arch. Physiol.* 1891; 2: 236–268.

Олег Стефанович Медведев. К 80-летию со дня рождения

Oleg S. Medvedev. To the 80th birthday



21 марта доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, первый декан факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова Олег Стефанович Медведев отметил замечательную дату — 80-летие со дня рождения.

Олег Стефанович родился 21 марта 1946 г. в Ленинграде. В 1970 г. с отличием окончил Первый Ленинградский медицинский институт имени И.П.Павлова по специальности «Лечебное дело», в 1972 г. защитил кандидатскую, в 1984 г. — докторскую диссертацию, в 1990 г. получил звание профессора.

В течение 8 лет преподавал фармакологию в Первом Ленинградском медицинском институте им. И.П.Павлова. В 1979 г. перевелся в Москву, работал в НИИ фармакологии АМН, преподавал фармакологию на биологическом факультете МГУ им. М.В.Ломоносова. С 1982 г. О.С.Медведев руководил созданной им на базе Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР лабораторией фармакологии сердечно-сосудистой системы, в настоящее время руководит лабораторией ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И.Чазова» Минздрава России, в 1980-х являлся соруководителем совместной лаборатории по изучению нейрехимии мозга Массачусетского технологического института (США).

Будучи крупным ученым в области экспериментальной и теоретической фармакологии сердечно-сосудистой системы и мозга, О.С.Медведев внес неоценимый вклад в модернизацию медицинского образования в России, принимал активное участие в создании факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, в 1992–2000 гг. являлся его деканом, а с 1992 г. по настоящее время — заведующим кафедрой фармакологии.

О.С.Медведев имеет огромный опыт совместных исследований с ведущими мировыми фармакологическими институтами и компаниями США, Германии, Франции, Японии, Австралии и др., читает курс лекций по телемедицине и современным технологиям мониторинга здоровья на факультете биомедицинской техники МГТУ им. Н.Э.Баумана. О.С.Медведев также в течение 13 лет являлся членом Экспертного совета по медико-биологическим и фармацевтическим наукам при ВАК России, членом ученых советов по защите диссертаций ведущих российских вузов.

Сфера научных интересов О.С.Медведева также связана применением медицинских газов, в частности молекулярного водорода, газовых биомаркеров кишечной микробиоты в качестве антиоксидантной защиты организма в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и других областях медицины. В 2024 г. Олег Стефанович избран президентом Ассоциации по изучению медицинских газов (Россия), Почетным президентом которой является д. м. н., профессор, академик РАН А.Г.Чучалин. В 2022 г. стал одним из создателей Европейской Академии исследований молекулярного водорода в биомедицине “*Hydrogen for Biomedicine*” со штаб-квартирой в Словакии, а в 2025 г. — членом Международного общества по изучению молекулярного водорода.

Олег Стефанович является соавтором 33 авторских свидетельств и 6 зарубежных патентов, монографии «Фармакологическая регуляция эмоционального стресса», редактором 2 руководств по фармакологии; им опубликованы 414 научных работ в ведущих отечественных и международных журналах. Под руководством О.С.Медведева подготовлены 3 докторских и 33 кандидатских диссертации; он является руководителем и соисполнителем по научным проектам, поддержанным Российским фондом фундаментальных исследований, Российского научного фонда.

Олег Стефанович является членом редколлегий журналов “*Hypertension*”, “*Cardiovascular Drugs Reviews*”, “*Meetings Reports*”, “*Cardiovascular*”, «*Экспериментальная и клиническая фармакология*». За большой вклад в развитие отечественного высшего образования был избран действительным членом Международной академии высшей школы, Медико-технической академии, является членом ряда международных обществ по изучению артериальной гипертензии. Награжден знаком «Отличник здравоохранения» (1988), медалью «За заслуги перед Отечеством» (2012), Орденом Дружбы (2024).

Редколлегия и члены редакционного совета журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Олега Стефановича с 80-летием и желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия и неиссякаемой энергии!

Памяти Владимира Кирилловича Таточенко

Memory of Vladimir K. Tatochenko



23 марта 2026 г. известному российскому педиатру Владимиру Кирилловичу Таточенко исполнилось бы 95 лет.

В.К.Таточенко родился в интеллигентной московской семье: мать — врач-педиатр, профессор, отец — ученый-агроном, брат — великий математик.

В 1954 г. с отличием окончил педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института, затем поступил в клиническую ординатуру НИИ педиатрии АМН СССР, где проработал всю свою жизнь, начав трудовую деятельность с должности младшего научного сотрудника отделения туберкулеза.

В 1959 г. защитил кандидатскую диссертацию «Бронхолегочные поражения при первичном туберкулезе у детей». В 1961 г. Владимир Кириллович занял должность старшего научного сотрудника пульмонологического отделения. В 1962–1965 гг. работал медицинским советником отделения ЮНИСЕФ в Юго-Восточной Азии, что стало предпосылкой для его докторской диссертации «Здоровье детского населения и проблемы здравоохранения Индии», которую он защитил в 1968 г. Именно в это время им была дана новая трактовка первичного туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, муковисцидоза.

Совершенное знание нескольких иностранных языков и невероятная работоспособность позволили ему в период 1968–1986 гг. руководить отделом международного здравоохранения НИИ социальной гигиены им. Н.А.Семашко. Как консультант ЮНИСЕФ и эксперт ВОЗ В.К.Таточенко многократно выезжал в страны Европы и Азии для помощи в разработке программ по охране материнства и детства, планирования семьи, иммунизации, участия в ряде заседаний комитетов экспертов и научных групп ВОЗ.

С 1976 г. Владимир Кириллович возглавлял инфекционное, затем диагностическое отделение НИИ педиатрии. Большое внимание уделял изучению и разработке

протоколов лечения синдрома мальабсорбции у детей, структуры острых респираторных заболеваний, этиологии и клиники пневмоний и бронхитов. В.К.Таточенко создана новая классификация этих заболеваний и воплощены принципиально новые эффективные и в то же время щадящие схемы лечения, включая революционные на тот момент подходы к системной антибактериальной терапии. Впервые в нашей стране В.К.Таточенко внедрил метод быстрой выписки пациентов с респираторной патологией, при этом длительность госпитализации составила около 3 койко-дней, что в свою очередь позволило значительно уменьшить частоту нозокомиальных инфекций.

Неоценим вклад В.К.Таточенко в вакцинопрофилактику. В 1993–2004 гг. Владимир Кириллович, будучи членом комитета советников Европейского бюро ВОЗ по расширенной программе иммунизации, досконально изучил вопрос вакцинации и поствакцинальных осложнений, усовершенствовал и расширил Национальный календарь профилактических прививок в России. Заслугами В.К.Таточенко явились регулирование вакцинации натуральной оспы, значительное увеличение охвата детского населения прививками, остановка эпидемии дифтерии и полиомиелита, существенное сокращение перечня противопоказаний и определение подходов к иммунизации детей с различными формами хронической патологии.

Профессор В.К.Таточенко является автором около тысячи актуальных и емких научных работ для практикующих врачей; под его научным руководством защищены почти 100 кандидатских и докторских диссертаций.

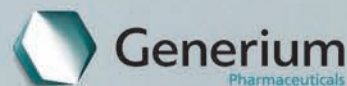
До последних дней жизни Владимир Кириллович продолжал выполнять свой врачебный долг, участвовал в программе телемедицины, вел семинары и читал лекции, выступал с докладами практически во всех регионах России и за рубежом. Его последняя лекция для курсантов ВОЗ состоялась 16 октября 2025 г. — за день до смерти.

Своим учителем Владимира Кирилловича по праву считают тысячи специалистов как в России, так и за рубежом. Проницательность, открытость, целеустремленность, врачебный ум и неустанный математический критический анализ были его характерными чертами на протяжении всей жизни. Профессор В.К.Таточенко не был фтизиатром или пульмонологом, инфекционистом или специалистом по вакцинации, организатором здравоохранения или преподавателем — он был Педиатром в самом широком смысле этого слова, настоящим Детским Врачом. Уникальный врач, гениальный ученый, настоящий Учитель. Был и остается — в сердцах и умах его учеников и последователей по всему миру.

Коллектив ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ученики и коллеги из регионов России

Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ²⁻⁴

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-№(002646)-(РГ-РУ). **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значимым форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многообразового использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникает нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приводящие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экстракции. 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Аксёнова М.С. и соавт. Исследование сопоставимости фармакодинамических, токсикологических и фармакокинетических свойств референтного лекарственного препарата Пульмозим и биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза. Биомедицина. 2023;19(1):47–60. 2. Амелина Е.П. и соавт. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. Пульмонология. 2019; 29 (6): 695–706. 3. Шадрин В.В. и соавт. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. Пульмонология. 2024; 34 (2): 206–217. 4. Е.И. Кондратьева и соавт. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (3): 218–226.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

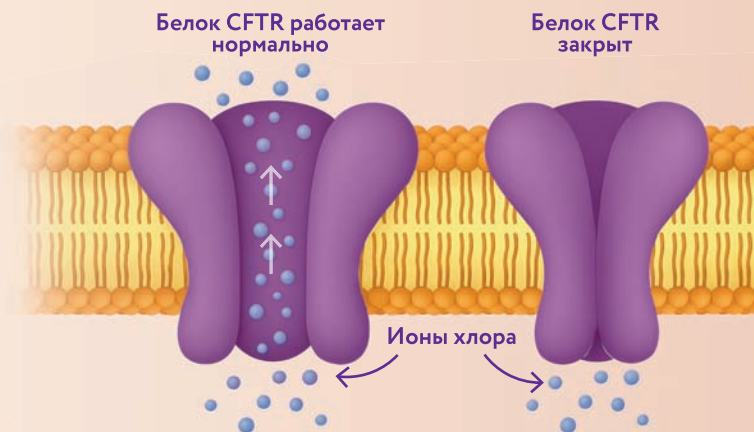
АО «Генериум», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru



ЛП-№(002646)-(РГ-РУ)

МУКОВИСЦИДОЗ

— это прогрессирующее полиорганное заболевание, при котором нарушение или отсутствие функции белка CFTR вызывает каскад повреждений во всем организме¹⁻³



Снижение функции CFTR связано с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания⁴⁻⁹ и более высоким риском смертности⁵



Чем выше активность CFTR, тем значительнее улучшения в клинических показателях, включая снижение частоты обострений, улучшение функции легких и качества жизни пациентов с МВ¹⁰

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МВ ПОКАЗЫВАЮТ



Муковисцидоз вызван нарушением функции канала CFTR¹¹



Улучшение функции CFTR ассоциируется с лучшими клиническими результатами у пациентов с МВ^{12,13}



Потовый тест — количественная характеристика активности белка CFTR¹⁰

Активность белка CFTR — определяющий фактор клинических исходов у пациентов с муковисцидозом

Сокращения и список литературы:

МВ — муковисцидоз, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — трансмембранный регулятор муковисцидоза.

1. Grasemann H & Ratjen F. N Engl J Med 2023;389:1693–1707. 2. Jia S & Taylor-Cousar JL. Annu Rev Med 2023;74:413–426. 3. Ratjen FA, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;1:1501. 4. Farrell PM, et al. J Pediatr 2017;181S:S4–S15.e1. 5. McKone EF, et al. J Cyst Fibros 2015;14:580–586. 6. Ratjen F, et al. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15010. 7. Mishra A, et al. Clin Biochem Rev 2005;26:135–153. 8. Bell SC, et al. Lancet Respir Med 2020;8:65–124. 9. Cystic Fibrosis Foundation. Clinical care guide for diagnosis of cystic fibrosis. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/Clinical-Care-Guide-for-Diagnosis-of-CF.pdf>. Accessed: December 2024. 10. Edith T. Zemanick et al., Journal of Cystic Fibrosis, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.12.006>. 11. Ratjen FA. Respir Care. 2009;54(5):595–605. 12. Sontag MK. AJRCCM. 2016;194(11):1311–13. 13. McKone EF, et al. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580–66;n

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
МАТ-РУ-2502309-1.0-08/2025
RU-22-2500012 | Дата создания: август 2025

Узнайте больше
о муковисцидозе
на Docsfera.ru



РЕКЛАМА

ПРЯМОЙ РЕЙС В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ЕДИНСТВЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИБИОТИКА ШИРОКОГО СПЕКТРА И МУКОЛИТИКА

для направленного топического
лечения хронического бронхита

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Общая характеристика лекарственного препарата Флуимуцил® Антибиотик ИТ ЛП-№ (010205) (PF-RU) от 16.05.25
ООО «Замбон Фарма», Россия, 119002, Москва, Глазовский переулок, дом 7. Тел.: +7(495)933-38-30/32

RU-FLUA-RES-2600021

Zambon