

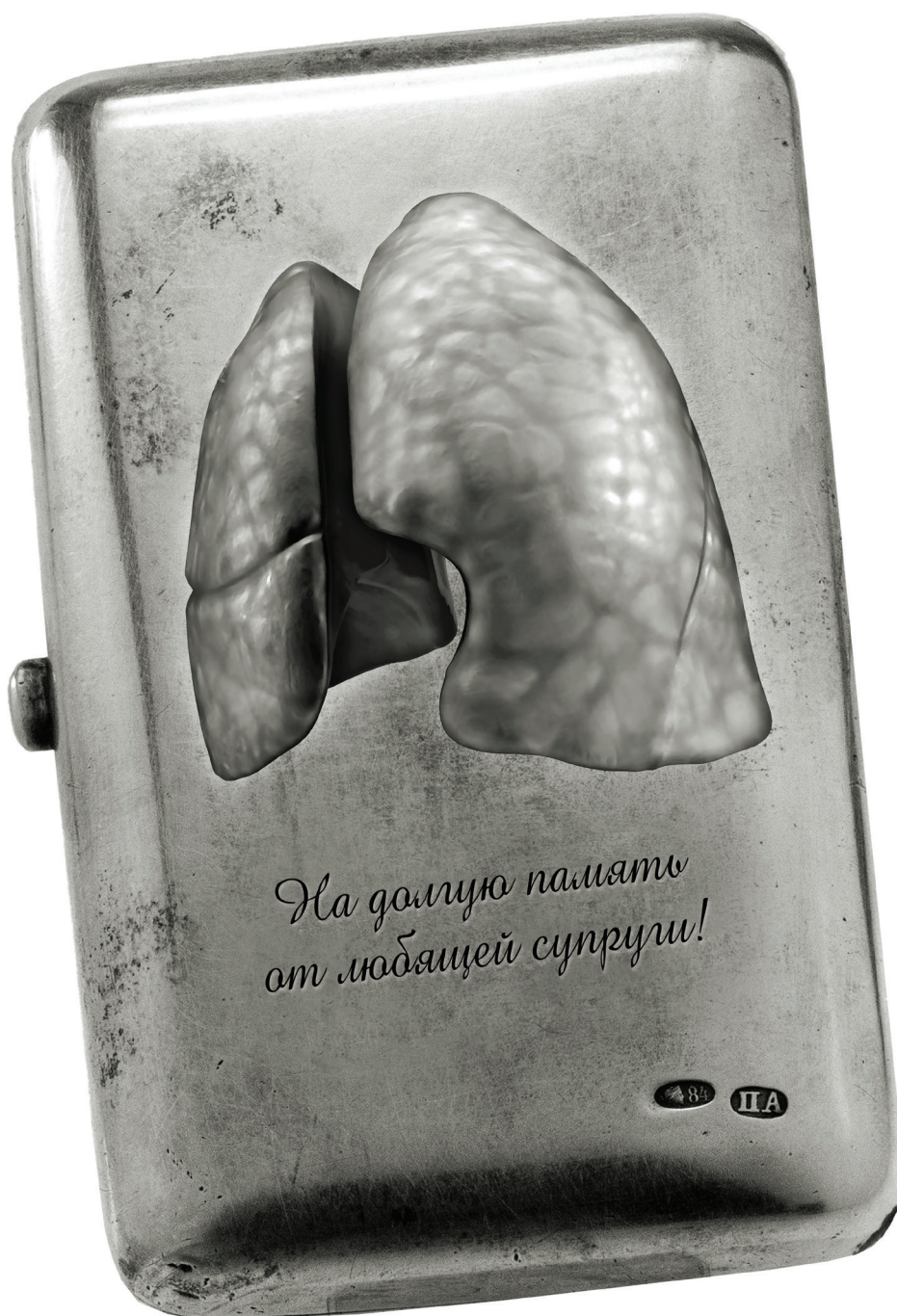


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ / АЛЛЕРГОЛОГИЯ

PULMONOLOGY/ALLERGOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Юлия Чередниченко, Наталья Шлынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтиче-
ских работников.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 29 ноября 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита ABC

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому
конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство
и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных
разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям
и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также
вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федера-
ции и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал
открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего
(СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию
на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются
в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сай-
те журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся
на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended
for medical and pharmaceutical workers

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials
are those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
November 29, 2024.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Герацци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белюсова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салунов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштухин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)



Содержание

Новости 7

Хронические заболевания легких

Трущенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Белкина О.С., Авдеев С.Н.
Таргетная терапия как новая перспектива
в лечении ХОБЛ 10

Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю.
Тройная фиксированная комбинация для пациентов
с бронхиальной астмой 18

Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В.
Дезэскалация терапии у пациента с хронической
обструктивной болезнью легких: клиническое
наблюдение 24

Баймаканова Г.Е., Тараканов И.Ю., Самсонова М.В.,
Белоглазова И.П., Канеева И.В., Черникова Е.Н.,
Манченко О.В., Цюкало Д.А.
Повреждение легких, ассоциированное с курением
электронных сигарет (EVALI) 30

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Зыков К.А., Ковтун О.П.,
Лепешкова Т.С., Смоленская О.Г., Быкова Г.А., Трошина В.И.,
Минеева А.Н.
Эффективность анти-IL-5R α -терапии у пациентов
с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных
путей в реальной клинической практике 40

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В.
Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы 52

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В.
Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы .. 60

Авдеев С.Н., Невзорова Д.В., Иванова Г.Е., Лебедев Г.С.,
Супонева Н.А., Авксентьева М.В., Шабуров Р.И.,
Ларин Е.С., Комаров А.Н., Левицкий Г.Н., Назаров С.Е.,
Мержоева З.М., Карчевская Н.А., Морев А.В.,
Мовсисян В.А., Васильева А.С., Дельмаева Х.С., Быков А.О.,
Акинфиева С.С., Первозванский Б.Е., Ткаченко В.В.,
Крохин К.А., Нуралиева Г.С.
Респираторная поддержка и кислородотерапия
на дому: клинические результаты проспективного
обсервационного исследования 70

Наумова В.В., Зыков К.А., Валента Р., Ковтун О.П.,
Бельтюков Е.К., Смоленская О.Г., Быкова Г.А., Штанова А.А.
Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы:
фенотипирование пациентов и алгоритм выбора
генно-инженерного биологического препарата 82

Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Авдеев И.С., Неклюдова Г.В.
Длительная кислородотерапия при хронической
дыхательной недостаточности 92

Колосова Н.Г., Денисова А.Р., Денисова В.Д.
Оценка спектра сенсibilизации детей
с бронхиальной астмой в Москве
и Московской области 100

COVID-19

Фан Д.В., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н.
Одышка при COVID-ассоциированном
поражении легких 106

Близнава И.В., Толмачева Л.Н., Данилова М.С., Бонцевич Р.А.
Роль легочного сурфактанта в патогенезе
бронхолегочной патологии и перспективы
терапии сурфактантом при COVID-19 116

Савушкина О.И., Муравьева Е.С., Авдеев С.Н., Зайцев А.А.,
Неклюдова Г.В., Крюков Е.В.
Прогнозирование нарушения вентиляции по рестрик-
тивному типу после перенесенного COVID-19 124

Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Ярошецкий А.И., Неклюдова Г.В.,
Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М.,
Чикина С.Ю., Трущенко Н.В., Авдеев И.С., Авдеев С.Н.
Применение подогретой гелий-кислородной смеси
у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым
респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной
терапии и неинвазивной вентиляции легких 132

Туберкулез

Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г., Елькин А.В., Кудрявцева А.А.,
Смирнова Л.О.
Роль Диаскинтеста в выявлении туберкулеза у взрослых
пациентов: клинический случай 147

Пантелеев А.М.
Динамика интервала QT при применении бедаквилина
у пациентов с ВИЧ-инфекцией 153

Муковисцидоз

Галиева Р.Р., Кондратенко О.В., Гаврилова О.Н., Кокорев Д.А.,
Бочкарева П.В.
Распределение значений показателей минимальных
подавляющих концентраций антибиотиков
в отношении штаммов грамотрицательных бактерий,
выделенных при муковисцидозе 160

Рациональная фармакотерапия

Визель А.А., Визель И.Ю., Залилова А.Ш.
Азитромицин – антибиотик и не только..... 168

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.
Терапевтическая стратегия преодоления устойчивости
к антибиотикам в бактериальных биопленках 176

Чичкова Н.В.
Мукоактивные фитопрепараты в комплексной
терапии острых респираторных заболеваний 184

Трухан Д.И., Голошубина В.В., Гусина В.И.
Актуальные аспекты дифференциальной
диагностики и лечения кашля 191

Аллергология и иммунология

Ковтун О.П., Бельтюков Е.К., Каракина М.Л., Наумова В.В.,
Калматов Р.К., Ажимаматова Р., Исмаилов И.Д.
Заболевания легких у взрослых пациентов
с первичными дефектами антителообразования
по данным реальной клинической практики 202

Оноприев В.В., Болотова Е.В., Дудникова А.В.,
Батракова Л.В., Абраменко А.Г., Губарева Д.А.
Возможности цифровой платформы «ЭкоМедик»
в диагностике функциональных нарушений 210

Дубинец И.Д., Патракова М.С., Солодовник А.В., Кириллов Е.С.
Локализованная лимфаденопатия при заболеваниях
лор-органов 218

Content

News, discoveries and events 7

Chronic pulmonary diseases

Trushenko N.V., Lavginova B.B., Belkina O.S., Avdeev S.N.
Targeted therapy as a new perspective in the treatment
of COPD 10

Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu.
Triple fixed combination for asthma patients 18

Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V.
De-escalation of therapy in a patient with chronic
obstructive pulmonary disease: A clinical observation 24

Baimakanova G.E., Tarakanova I.Yu., Samsonova M.V.,
Beloglazova I.P., Kaneeva I.V., Chernikova E.N.,
Manchenko O.V., Tsiukalo D.A.
Lung damage associated with e-cigarette smoking (EVALI) .. 30

Naumova V.V., Beltyukov E.K., Zykov K.A., Kovtun O.P.,
Lepeshkova T.S., Smolenskaya O.G., Bykova G.A.,
Troshina V.I., Mineeva A.N.
Effectiveness of anti-IL-5R α -therapy in patients
with T2-inflammatory airway diseases in real
clinical practice 40

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V.
Severe asthma phenotypes and endotypes 52

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V.
Stability of severe asthma phenotypes 60

Avdeev S.N., Nevzorova D.V., Ivanova G.E., Lebedev G.S.,
Suponeva N.A., Avxentyeva M.V., Shaburov R.I., Larin E.S.,
Komarov A.N., Levitsky G.N., Nazarov S.E., Merzhoeva Z.M.,
Karchevskaya N.A., Morev A.V., Movsisyan V.A., Vasilieva A.S.,
Delmaeva Kh.S., Bykov A.O., Akinfieva S.S., Pervozvanskiy B.E.,
Tkachenko V.V., Krokhin K.A., Nuralieva G.S.
Respiratory support and oxygen therapy at home:
Clinical results of the prospective observatory study 70

Naumova V.V., Zykov K.A., Valenta R., Kovtun O.P.,
Beltyukov E.K., Smolenskaya O.G., Bykova G.A., Shtanova A.A.
Targeted therapy for severe bronchial asthma: Phenotyping
of patients and algorithm for selecting a genetically
engineered biological drug 82

Nuralieva G.S., Shmidt A.E., Avdeev I.S., Nekludova G.V.
Long-term oxygen treatment in chronic
respiratory failure 92

Kolosova N.G., Denisova A.R., Denisova V.D.
Evaluation of the spectrum of sensitization in children
with bronchial asthma in Moscow and Moscow region ... 100

COVID-19

Fan D.V., Nekludova G.V., Avdeev S.N.
Dyspnea in COVID-associated lung disease 106

Bliznova I.V., Tolmacheva L.N., Danilova M.S., Bontsevich R.A.
The Role of Pulmonary Surfactant in the Pathogenesis
of Bronchopulmonary Diseases and the Prospects
of Surfactant Therapy in COVID-19 116

Savushkina O.I., Muravyeva E.S., Avdeev S.N., Zaitsev A.A.,
Nekludova G.V., Kryukov E.V.
Prediction of restrictive ventilation disorders
after COVID-19 124

Nuralieva G.S., Shmidt A.E., Yaroshetskiy A.I., Nekludova G.V.,
Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M.,
Chikina S.Yu., Trushenko N.V., Avdeev I.S., Avdeev S.N.
The use of a heated helium-oxygen mixture in patients
with severe COVID-19 and ARDS against the background
of standard therapy and noninvasive ventilation 132

Tuberculosis

Kondakova M.N., Kovaleva R.G., Elkin A.V.,
Kudryavtseva A.A., Smirnova L.O.
The role of Diaskintest in detecting tuberculosis
in adult patients: A clinical case 147

Panteleev A.M.
Changes in QT interval in HIV patients treated with
bedaquiline 153

Cystic fibrosis

Galieva R.R., Kondratenko O.V., Gavrilova O.N., Kokorev D.A.,
Bochkareva P.V.
Distribution of values of indicators of minimum suppressive
concentrations of antibiotics in relation to gram-negative
bacterial strains isolated from cystic fibrosis 160

Rational pharmacotherapy

Vizel A.A., Vizel I.Yu., Zalilova A.Sh.
Azithromycin: Antibiotic and not only..... 168

Ignatova G.L., Antonov V.N.
Therapeutic strategy for overcoming antibiotic
resistance in bacterial biofilms 176

Chichkova N.V.
Mucoactive herbal drugs in complex therapy of acute
respiratory diseases 184

Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Gusina V.I.
Current aspects of differential diagnosis
and treatment of cough 191

Allergology and immunology

Kovtun O.P., Beltyukov E.K., Karakina M.L., Naumova V.V.,
Kalmatov R.K., Azhimamatova R., Ismailov I.D.
Lung diseases in adult patients with primary
immunodeficiencies with defects of antibody
production according to real clinical practice 202

Onopriev V.V., Bolotova E.V., Dudnikova A.V.,
Batrakova L.V., Abramenko A.G., Gubareva D.A.
Possibilities of the EcoMedic digital platform
in diagnostics functional disorders. 210

Dubinet I.D., Patrakova M.S., Solodovnik A.V., Kirillov E.S.
Localized lymphadenopathy in diseases
of the ENT organs 218

Таргетная терапия как новая перспектива в лечении ХОБЛ

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Б.Б. Лавгинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

О.С. Белкина¹, <https://orcid.org/0009-0003-1847-4159>, olesia.belkina2016@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание с персистирующим ограничением воздушного потока, вызванное хроническим воспалением дыхательных путей в ответ на воздействие вредных частиц и газов. Разнообразие клинических проявлений и патофизиологических механизмов требует индивидуализированного подхода к лечению. В основе болезни лежат воспалительные процессы, которые включают активацию макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, а также высвобождение различных медиаторов воспаления, способствующих хроническому повреждению дыхательных путей. В последние годы внимание привлекает Т2-воспаление, традиционно ассоциированное с бронхиальной астмой, которое выявляется у значительной части пациентов с ХОБЛ. Эозинофилия выявляется у значительной доли пациентов с ХОБЛ и ассоциируется с более тяжелым течением и повышенным риском обострений. Данные о роли эозинофилов при ХОБЛ неоднозначны: в некоторых исследованиях не выявлено различий в тяжести течения между группами с высокой и низкой эозинофилией, тогда как другие подтверждают повышенный риск обострений у пациентов с высоким уровнем эозинофилов. Многообещающим средством в этой области стал дупилумаб – моноклональное антитело, блокирующее рецепторы интерлейкинов-4 и -13, которое демонстрирует способность снижать частоту обострений и улучшать показатели легочной функции у пациентов с ХОБЛ, воздействуя на Т2-воспаление. Результаты клинических испытаний показывают, что дупилумаб обеспечивает значительное клиническое улучшение и может стать важным инструментом в терапии ХОБЛ с признаками Т2-воспаления, обеспечивая новый подход к лечению, основываясь на понимании молекулярных механизмов заболевания. В настоящей публикации представлены последние данные об использовании дупилумаба в лечении ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные ингаляционные средства, генно-инженерные биологические препараты, Т2-воспаление, дупилумаб

Для цитирования: Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Белкина ОС, Авдеев СН. Таргетная терапия как новая перспектива в лечении ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2024;18(20):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-519>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Olesia S. Belkina¹, <https://orcid.org/0009-0003-1847-4159>, olesia.belkina2016@yandex.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous condition characterized by persistent airflow limitation caused by chronic airway inflammation in response to harmful particles and gases. The diversity of clinical manifestations and pathophysiological mechanisms necessitates an individualized approach to treatment. The disease is driven by inflammatory processes, including the activation of macrophages, neutrophils, and T-cells, as well as the release of various inflammatory mediators that contribute to chronic airway damage. In recent years, attention has turned to eosinophilic inflammation, traditionally associated with asthma, which is also found in a significant portion of COPD patients. Eosinophilia is observed in a considerable number of COPD patients and is associated with more severe disease and an increased risk of exacerbations. However, data on the role of eosinophils in COPD are mixed: some studies find no difference in disease severity between

high- and low-eosinophil groups, while others confirm an elevated risk of exacerbations in patients with high eosinophil levels. A promising therapeutic agent in this area is dupilumab – a monoclonal antibody that blocks interleukin-4 and -13 receptors, demonstrating the ability to reduce exacerbation frequency and improve lung function in COPD patients by targeting eosinophilic inflammation. Clinical trial results indicate that dupilumab provides significant clinical improvement and may become an important tool in treating eosinophilic COPD, offering a new approach based on the molecular understanding of the disease. This publication presents the latest data on the use of dupilumab in COPD treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, combination inhaler, genetically engineered biological drugs, eosinophilic inflammation, dupilumab

For citation: Trushenko NV, Lavginova BB, Belkina OS, Avdeev SN. Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-519>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, сочетающее в себе различные клинические проявления и патофизиологические механизмы, которые преобладают в той или иной степени, а также отличаются по степени тяжести у разных больных. Такая гетерогенность лежит в основе разделения больных ХОБЛ по фенотипам и индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту [1].

Одним из патогенетических механизмов развития ХОБЛ является хроническое воспаление дыхательных путей, ассоциированное с увеличением количества макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток, а также усиленным высвобождением ряда медиаторов воспаления – цитокинов, хемокинов, факторов роста, оксидантов и вазоактивных веществ. В последние годы были предприняты огромные усилия для выявления путей воспаления при ХОБЛ, чтобы лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе заболевания, и заложить основу для использования биологических препаратов, направленных на конкретные пути воспаления [2–5].

Т2-воспаление дыхательных путей, традиционно ассоциируемое с бронхиальной астмой, выявляется у значительной части пациентов с ХОБЛ¹ [6–8]. На сегодняшний день Т2-воспаление дыхательных путей рассматривается больше не как критерий дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ или признак аллергии, а как характеристика фенотипа данных нозологий [9, 10]. Многочисленные исследования выявили высокую распространенность, особенности течения заболевания и ответа на терапию пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления [6–8].

Распространенность ХОБЛ с признаками Т2-воспаления варьирует от 20 до 40% и ассоциируется с повышенным риском обострений, госпитализаций и более тяжелым клиническим течением заболевания [7, 10].

Внедрение ГИБП в стратегию лечения бронхиальной астмы стимулировало усилия по фенотипированию и эндотипированию ХОБЛ для отбора пациентов на таргетную терапию. С этим тесно связана концепция “treatable traits”, которая определяется как выявление отдельных аспектов заболевания, представляющих собой конкретные терапевтические цели. Эозинофилия у пациентов с ХОБЛ

может быть одним из таких «поддающихся лечению признаков», в связи с этим таргетная терапия, направленная на подавление Т2-воспаления, рассматривается как новая перспектива в лечении данного заболевания.

ЗНАЧЕНИЕ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХОБЛ

Повышенный уровень эозинофилов в дыхательных путях приводит к высвобождению цитотоксических гранул и провоспалительных цитокинов, что может усугубить повреждение тканей и ремоделирование дыхательных путей, способствовать разрушению альвеолярных структур.

Накопление и активация эозинофилов в дыхательных путях вносят вклад в патологический процесс за счет различных механизмов: главный основной белок эозинофилов нарушает проницаемость эпителия, способствуя проникновению в дыхательные пути ингаляционных антигенов, эозинофильный катионный протеин вызывает апоптоз клеток респираторного эпителия, эозинофильная пероксидаза вызывает оксидативное повреждение тканей, высвобождаемые эозинофилами цитокины оказывают провоспалительный эффект [11]. Обсуждается также патогенетическая роль нарушения клиренса эозинофилов: фагоцитоз эозинофилов макрофагами нарушен при ХОБЛ, что коррелирует с тяжестью и частотой обострений ХОБЛ [12].

Т2-воспаление приводит к отеку, ремоделированию и изменению геометрии дыхательных путей, утолщению базальной мембраны, гиперпродукции слизи [11, 13]. Указанные патофизиологические механизмы приводят к ухудшению функции легких и прогрессированию заболевания у таких пациентов с ХОБЛ.

Появившиеся данные свидетельствуют о том, что ингибирование ИЛ-13 и ИЛ-4 могут существенно влиять на течение ХОБЛ, поскольку эти цитокины затрагивают множество патологических механизмов, способствующих прогрессированию заболевания, включая воспаление, избыточное образование слизи, ремоделирование дыхательных путей и разрушение тканей. Эти цитокины используют общие рецепторы для активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Семейство рецепторов ИЛ-4/ИЛ-13 состоит из двух различных гетеродимерных рецепторов: ИЛ-4R 1-го типа (ИЛ-4Rα, который находится на Т-клетках и приводит к повышению уровня Т2-ответа

¹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.

с накоплением эозинофилов и снижению уровня Т1-ответа, и ИЛ-4R 2-го типа (ИЛ-4Ra и ИЛ-13Ra1) на эпителиальных и гладкомышечных клетках дыхательных путей, эозинофилах и тучных клетках. Стимуляция данных рецепторов вносит значительный вклад в патогенез заболевания, привлекая эозинофилы в легкие, усиливая воспалительный процесс. У пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления ИЛ-13 индуцирует выработку матриксных металлопротеиназ, что способствует разрушению легочной ткани и развитию эмфиземы и приводит к тяжелому нарушению функции легких [14].

На текущий момент данные о взаимосвязи клинических, функциональных показателей и эозинофилии при ХОБЛ довольно противоречивы [15].

Так, в исследовании G. Turato et al. пациентов с ХОБЛ разделили на 3 группы: с персистирующим высоким содержанием эозинофилов (≥ 150 кл/мкл), низким содержанием эозинофилов (< 150 кл/мкл) и вариабельной эозинофилией (колебания выше и ниже 150 кл/мкл). Достоверных различий между указанными группами по стажу курения, функциональным показателям, степени тяжести ХОБЛ, частоте обострений, выраженности одышки по шкале mMRC, толерантности к физической нагрузке (по тесту с 6-минутной ходьбой) не выявлено [16]. Однако исследование SPIROMICS, в котором изучалась большая и хорошо охарактеризованная когорта пациентов с ХОБЛ, показало, что пациенты с повышенным количеством эозинофилов в мокроте имеют худшую функцию легких и более выраженную эмфизему, чем те, у кого количество эозинофилов в мокроте было низким [17].

В то же время существенно большее число исследований подтверждает роль Т2-воспаления как фактора риска развития обострений ХОБЛ.

S.L. Cheng et al. наблюдали, что частота тяжелых обострений у пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови $\geq 3\%$ была выше, чем у пациентов с уровнем эозинофилии $< 3\%$ (27,1% против 7,4%, $p < 0,01$) [18], достоверные различия были получены и при пороговом значении эозинофилии $\geq 2\%$ или ≥ 150 клеток в мкл [7]. По данным M. Kerkhof et al., эозинофилия периферической крови ≥ 500 клеток в мкл – независимый предиктор развития обострений ХОБЛ [19].

Кроме того, терапия ХОБЛ, дополнительно направленная на снижение Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов со стабильной ХОБЛ, ассоциируется с уменьшением риска обострений заболевания у этих пациентов [20].

По данным S. Couillard et al., эозинофилия (≥ 200 клеток/мкл или $\geq 2\%$ от общего числа лейкоцитов) крови была связана с увеличением риска повторной госпитализации по поводу ХОБЛ в течение 12 мес. в 3,59 раза (95% ДИ; 1,65–7,82; $p = 0,001$), увеличением риска госпитализаций по поводу всех причин в течение 12 мес. – в 2,32 раза (95% ДИ; 1,1–4,9; $p = 0,02$) и сокращением времени до первой госпитализации, связанной с ХОБЛ (ОШ; 2,74, 95% ДИ; 1,56–4,83, $p = 0,0005$) [21].

В ретроспективном исследовании Mullerova et al. среди пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию, отдельно были выделены больные с частыми обострениями

заболевания в анамнезе и эозинофилией крови > 150 клеток в мкл ($n = 2\,512$). Относительный риск развития среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в данной группе составил 2,32 (95% ДИ; 2,22–2,43), ОР госпитализаций, не связанных с ХОБЛ, – 1,31 (1,18–1,46), а ОР смертности от всех причин – 1,26 (95% ДИ; 1,16–1,37). Полученные данные свидетельствуют о тяжести и высоком риске обострений у ряда пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления, что особенно подчеркивает недостаточный эффект даже тройной терапии у этих больных [22].

РОЛЬ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

В последние годы был проведен ряд РКИ, оценивающих клиническую эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на подавление Т2-воспаления при ХОБЛ. В исследованиях третьей фазы METREX и METREO было показано небольшое снижение (на 14–20%) частоты обострений в год у пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления (т. е. эозинофилы ≥ 150 клеток/мкл при скрининге), получавших меполизумаб (100 или 300 мг в/в каждые 4 нед. в течение 52 нед.) [2].

Однако в исследованиях GALATHEA и TERRANOVA не было выявлено значимого снижения числа обострений ХОБЛ при использовании бенрализумаба у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 220 клеток/мкл [23].

В настоящее время проводится несколько исследований по оценке возможностей влияния на иммунологические аспекты заболевания (NCT05320939; NCT05138250) и клинических эффектов меполизумаба при ХОБЛ (NCT04075331; NCT04133909). Кроме того, проводятся несколько РКИ, оценивающих иммунологическое обоснование (NCT05273359), эффективность и безопасность (NCT04053634) бенрализумаба у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями в анамнезе.

В исследовании M. Lommatzsch et al. приняли участие 20 пациентов, которым была назначена биологическая терапия (бенрализумаб, меполизумаб, омализумаб, дупилумаб, тезепелумаб) из-за частых обострений, несмотря на тройную базисную ингаляционную терапию ИГКС/ДДБА/ДДАХ. Пациенты соответствовали критериям как ХОБЛ, так и БА. Критериями ХОБЛ были: ИКЧ > 10 пачка/лет, постбронходилататорное соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < \text{нижней границы нормы}$, постбронходилататорный $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ долж., $\text{DLco} < \text{нижней границы нормы}$, ведущий симптом – одышка при физической нагрузке. Критерии БА включали в себя: высокие маркеры Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови > 300 кл/мкл и/или $\text{FeNO} > 50$ ppb), клинические признаки БА (включая ночные симптомы), клинический эффект от лечения ингаляционными и/или пероральными ГКС. Пациенты получали биологическую терапию в среднем 12 мес. В результате данного исследования было показано уменьшение частоты обострений (в среднем на 6 обострений), улучшение контроля БА (в среднем на 7 баллов по АСТ-тесту), улучшение показателей $\text{ОФВ}_1\%$ долж. (на 10%). Из 9 пациентов, находившихся

на поддерживающей терапии сГКС, 4 прекратили лечение, 2 снизили дозировку, 3 продолжили прием [24].

Наибольший клинический эффект в отношении лечения ХОБЛ с признаками Т2-воспаления был достигнут при использовании дупилумаба – моноклонального антитела, блокирующего ИЛ-4R α , общий рецепторный компонент для цитокинов, стимулирующих Т2-воспаление, ИЛ-4 и ИЛ-13.

Существует ряд патофизиологических предпосылок, объясняющих преимущества дупилумаба в лечении пациентов с ХОБЛ.

Улучшение функции легких на фоне терапии дупилумабом происходило быстро, что, возможно, частично отражает ингибирование прямого воздействия ИЛ-13 на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и, как следствие, на бронхиальную обструкцию.

Хотя количество эозинофилов в крови служит практичным и доступным маркером Т2-типа воспаления, оно является не единственным патофизиологическим механизмом заболевания при ХОБЛ с признаками Т2-воспаления.

Ранее завершенные клинические испытания 3-й фазы биологических препаратов, блокирующих Т2-воспаление (например, антиинтерлейкин-5), показали непоследовательное снижение частоты обострений и не подтвердили улучшение функции легких или качества жизни.

В свою очередь, блокируя ИЛ-4 и ИЛ-13 через общий рецептор ИЛ-4R α , дупилумаб оказывает более широкое ингибирование воспаления второго типа, модулируя эффекторные клетки и уменьшая гиперплазию бокаловидных клеток, продукцию слизи, реактивность гладких мышц дыхательных путей и ремоделирование тканей. В результате клинические эффекты могут включать уменьшение числа обострений и ограничения воздушного потока, не достигаемые при использовании анти-ИЛ-5-терапии.

Следует также учитывать, что истощение эозинофилов с помощью меполизумаба или бенрализумаба может потенциально способствовать обострениям ХОБЛ, которые не опосредованы Т2-типом воспаления, а вызваны инфекциями, не реагирующими на глюкокортикостероиды или ГИБП.

В то же время дупилумаб потенциально обладает защитным эффектом против респираторных инфекций, поскольку блокада ИЛ-4 и ИЛ-13 усиливает активацию ИЛ-23/ИЛ-17 и Th17-клеток. Это является потенциальным преимуществом для пациентов с ХОБЛ, получающих ИГКС, учитывая ассоциацию между длительным использованием ИГКС и частотой развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ.

ДУПИЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

Перспективные результаты продемонстрировало исследование BOREAS – 52-недельное двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование фазы 3 с участием 939 пациентов с ХОБЛ. Исследование охватило пациентов с ХОБЛ с уровнем эозинофилии ≥ 300 клеток/мкл и наличием обострений, несмотря на проведение тройной терапии ДДБА/ДДАХ/ИГКС. Строгим критерием исключения было наличие у пациентов БА.

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил 65 лет, 66% пациентов были мужчины, средний уровень ИКЧ составил 40,5 пачка/лет. Среднее количество эозинофилов периферической крови было 400 клеток/мкл, а средний уровень FeNO в выдыхаемом воздухе – 24,2 ppb. Первичной конечной точкой была оценка частоты среднетяжелых обострений у пациентов с ХОБЛ на фоне проводимого лечения, вторичной конечной точкой – динамика ОФВ₁ на фоне проводимого лечения, оценка симптомов и качества жизни пациентов с ХОБЛ с помощью анкеты госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции, а также теста E-RS-COPD.

Пациентам был назначен дупилумаб или плацебо в дозе 300 мг подкожно каждые 2 нед. в качестве дополнения к базисной тройной терапии. В группе пациентов, использующих дупилумаб, отмечалось снижение частоты обострений средней и тяжелой степени тяжести на 30% (ОР; 0,70; 95% ДИ; 0,58–0,86; $p < 0,001$) (рис. 1).

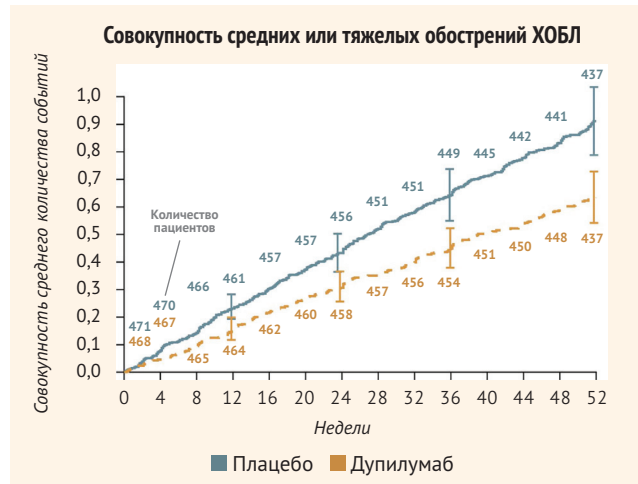
Клинические эффекты препарата были схожи с таковыми при бронхиальной астме, хотя в числовом выражении ожидаемо при БА влияние дупилумаба на частоту обострений было более значимым. Так, относительный риск развития обострений у пациентов с БА, получавших дупилумаб в дозе 200 мг или 300 мг, по сравнению с плацебо в исследовании фазы 3 QUEST, составил 0,34 (95% ДИ; 0,24–0,48) и 0,33 (95% ДИ; 0,23–0,45) соответственно.

На 12-й нед. терапии динамика предбронходилатационного показателя ОФВ₁, по сравнению с исходным, составила 160 мл (95% ДИ; 126–195) в группе дупилумаба по сравнению с 77 мл (95% ДИ; 42–112) – в группе плацебо. Разница между группами, рассчитанная по методу наименьших квадратов, составила 83 мл (95% ДИ; 42–125 мл; $p < 0,001$) (рис. 2).

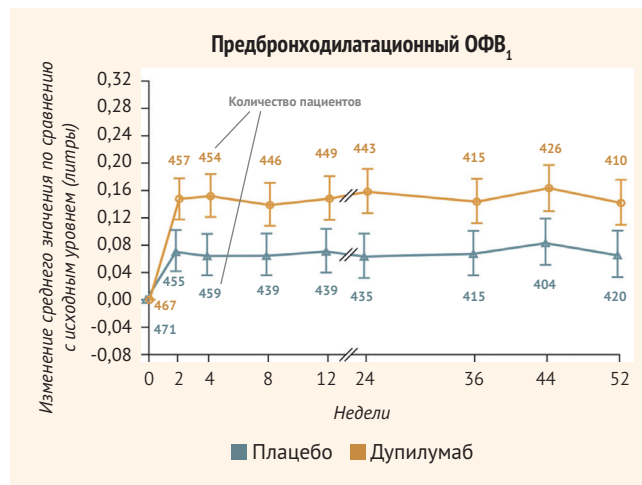
Улучшение общего балла по опроснику SGRQ на 52-й нед., по сравнению с исходным уровнем, было больше в группе дупилумаба, чем в группе плацебо. Улучшение общего балла SGRQ, которое превысило

● **Рисунок 1.** Количество средних и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне лечения

● **Figure 1.** Number of moderate and severe COPD exacerbations in the course of the treatment



- **Рисунок 2.** Изменение предбронходилатационного ОФВ₁ в течение 52 нед.
- **Figure 2.** Changes in pre-bronchodilator FEV₁ during the 52-week period.



4 балла, было у 51,5% пациентов в группе дупилумаба и у 43,1% пациентов – в группе плацебо (ОШ; 1,4; 95% ДИ; 1,1–1,9; $p = 0,009$). Пациенты в группе дупилумаба также характеризовались уменьшением симптомов ХОБЛ по опроснику E-RS-COPD, чем пациенты в группе плацебо (ОШ; -1,1; 95% ДИ; -1,8...-0,4; $p = 0,001$). Среди пациентов с исходным уровнем FeNO 20 ppb или выше изменение в предбронходилатационном ОФВ₁ на 12-й нед. составило 232 мл (95% ДИ; 164–299) в группе дупилумаба и 108 мл (95% ДИ; 38–177) – в группе плацебо; среднее изменение, рассчитанное методом наименьших квадратов, составило 124 мл (95% ДИ; 45–203; $p = 0,002$).

Таким образом, исследование показало, что у пациентов с ХОБЛ с признаками Т2-воспаления на фоне лечения дупилумабом отмечалось уменьшение обострений, улучшение легочной функции, а также качества жизни [25].

Хотя известно, что дупилумаб может повышать уровень эозинофилов у определенного процента больных с бронхиальной астмой [26], в данном исследовании не сообщалось о влиянии биопрепарата на количество эозинофилов в крови [25].

В другом международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании NOTUS, проведенном S.P. Bhatt et al., оценивалась эффективность и безопасность применения дупилумаба у пациентов с ХОБЛ, имеющих признаки Т2-воспаления. В исследование вошло 935 человек, средний возраст составлял $65,0 \pm 8,3$ года, 67,6% пациентов были мужчины, средний индекс курильщика составлял 40,3 пачка/лет, при этом 29,5% пациентов, входивших в исследование, продолжали курить. Почти все пациенты (98,8%) получали тройную ингаляционную терапию ИГКС + ДДБА/ДДАХ. Среднее значение ОФВ₁ (% от долж.) исходно и после пробы с бронхолитиком составило $47,2 \pm 13,0\%$ и $50,1 \pm 12,6\%$ соответственно. Средний уровень эозинофилов периферической крови составил 407 ± 336 кл/мкл, при этом у 39,8% пациентов количество эозинофилов в крови было < 300 кл/мкл при рандомизации. Средний уровень FeNO

составил $24,6 \pm 26,0$ ppb, при этом у 41,7% пациентов уровень FeNO составил ≥ 20 ppb при рандомизации. Результаты, полученные в ходе исследования NOTUS, были во многом схожи с результатами, полученными в ходе исследования BOREAS.

Первичной конечной точкой исследования NOTUS была годовая частота умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ в течение 52-недельного периода исследования.

В ходе исследования NOTUS1 дупилумаб снизил количество обострений средней и тяжелой степени тяжести на 34%. Годовой показатель составил 1,30 в группе плацебо и 0,86 – в группе дупилумаба (ОР; 0,66; 95% ДИ; 0,54–0,82; $p < 0,001$).

В ходе исследования NOTUS было показано, что лечение дупилумабом привело к улучшению функции легких, о чем свидетельствует увеличение предбронходилатационного показателя ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (139 мл в группе дупилумаба vs. 57 мл в группе плацебо через 12 нед. ($p < 0,001$) и 115 мл vs. 54 мл через 52 нед. ($p = 0,02$)). Однако на 52-й нед. не было выявлено существенных различий между группами по качеству жизни и комплексной оценке симптомов ХОБЛ [14].

Клиническая эффективность дупилумаба не зависела от возраста, пола, стажа курения и не отличалась между группами пациентов с различными исходными характеристиками заболевания (функциональные показатели, наличие или отсутствие эмфиземы, наличие обострений в анамнезе) [14].

Среди пациентов с исходным уровнем FeNO 20 ppb и выше в группе дупилумаба наблюдалось большее снижение числа обострений ХОБЛ и более значимое улучшение функциональных показателей [14].

Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (13% – в группе дупилумаба и 15,9% – в группе плацебо) и соответствовала установленному профилю безопасности дупилумаба.

Результаты исследования NOTUS подтверждают мнение о том, что блокада ИЛ-4 и ИЛ-13 у пациентов с ХОБЛ с Т2-воспалением может привести к существенному улучшению состояния этой подгруппы пациентов. Такой подход воздействует на ключевые пути воспаления, потенциально уменьшая количество обострений, улучшая функцию легких и улучшая течение ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетное воздействие на Т2-тип воспаления и эпителиальные алармины потенциально может представлять собой значительный прорыв в персонализированной медицине для лечения определенного фенотипа ХОБЛ.

Неоднозначные результаты исследований по препаратам, направленным на интерлейкин ИЛ-5 и ИЛ-5R α , по сравнению с исследованиями по дупилумабу, блокирующему ИЛ-4 и ИЛ-13, свидетельствуют о многогранном патогенезе ХОБЛ с Т2-воспалением, выходящим за рамки роли ИЛ-5 и эозинофилов.

Исследования BOREAS и NOTUS продемонстрировали высокую эффективность дупилумаба у пациентов с ХОБЛ и признаками Т2-воспаления (уровень

эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл). Эти данные подтверждают важную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в нарушении барьерной функции эпителия дыхательных путей, ремоделировании дыхательных путей, а также в гиперплазии бокаловидных клеток и повышенной секреции слизи, что характерно для заболеваний дыхательной системы, связанных с Т2-воспалением, в том числе у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, благодаря своему широкому воздействию на Т2-воспаление, дупилумаб является перспек-

тивным препаратом для лечения ХОБЛ высокого риска у пациентов, получающих максимальную ингаляционную терапию. Дальнейшее изучение воздействий на различные фенотипы и эндотипы ХОБЛ с помощью таргетной терапии открывает реальную возможность изменить лечение этого заболевания в будущем.



Поступила / Received 15.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.11.2024

Принята в печать / Accepted 05.11.2024

Список литературы / References

1. Fragoso E, André S, Boleto-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *GI COPD – Interest Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Rev Port Pneumol*. 2016;22(2):101–111. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.12.001>.
2. Pavord ID. Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):1983–1991. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.020>.
3. Brightling CE. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers, and prognostic indicators. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):432–438. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3996>.
4. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>.
5. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900651. <https://doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>.
6. Landis S, Suruki R, Maskell J, Bonar K, Hilton E, Compton C. Demographic and Clinical Characteristics of COPD Patients at Different Blood Eosinophil Levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018;15(2):177–184. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1441275>.
7. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435–442. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00106-X).
8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697–1700. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162414>.
9. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34–51. <https://doi.org/10.1177/2040622315609251>.
10. Авдеев СН, Трущенко НВ, Мерзоева ЗМ, Иванова МС, Кусраева ЭВ. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):144–152. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
11. Avdeev SN, Trushenko NV, Merzhoeva ZM, Ivanova MS, Kusraeva EV. Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2019;91(10):144–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000426>.
12. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018;138:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.016>.
13. Eltobli O, Bafadhel M, Hollins F, Wright A, Hargadon B, Kulkarni N, Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med*. 2014;14:112. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-112>.
14. Kolsum U, Damera G, Pham TH, Southworth T, Mason S, Karur P et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1181–1184.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.027>.
15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274–2283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>.
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>.
17. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tinè M, Torrecilla N et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1216–1219. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1684LE>.
18. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):956–967. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30432-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30432-0).
19. Cheng SL, Lin CH. Effectiveness using higher inhaled corticosteroid dosage in patients with COPD by different blood eosinophilic counts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2341–2348. <https://doi.org/10.2147/COPD.S115132>.
20. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A, Price DB. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2439–2450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S94259>.
21. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(5):906–913. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146306>.
22. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017;151(2):366–373. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.003>.
23. Müllerová H, Meeraus WH, Galkin DV, Albers FC, Landis SH. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:741–755. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194511>.
24. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>.
25. Lommatzsch M, Mohme SN, Stoll P, Virchow JC. Response to Various Biologics in Patients with Both Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2023;102(12):986–990. <https://doi.org/10.1159/000534922>.
26. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205–214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>.
27. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трущенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трущенко, Б.Б. Лавгинова, О.С. Белкина

Обзор литературы – Н.В. Трущенко, Б.Б. Лавгинова, О.С. Белкина

Анализ материала – Н.В. Трущенко

Редактирование – Н.В. Трущенко, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:*Concept of the article* – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev*Text development* – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Olesia S. Belkina*Literature review* – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Olesia S. Belkina*Material analysis* – Natalia V. Trushenko*Editing* – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev**Информация об авторах:**

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Лавгинова Баина Баатровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; bapus15@yandex.ru

Белкина Олеся Сергеевна, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; olesia.belkina2016@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova, Clinical Resident of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; bapus15@yandex.ru

Olesia S. Belkina, Student of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olesia.belkina2016@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Head of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg_avdeev@list.ru

Тройная фиксированная комбинация для пациентов с бронхиальной астмой

И.В. Демко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Е.А. Собко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

А.Ю. Крапошина^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3

Резюме

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей. Основная цель лечения БА – достижение контроля над заболеванием в каждом случае. В понятие «контроля» включают не только текущий контроль симптомов, но и вероятность неблагоприятных исходов в будущем. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой лечения БА у взрослых. Всем пациентам, испытывающим симптомы, рекомендовано добавить длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА) к средне- или высокодозным ИГКС в качестве предпочтительного варианта контролируемого лечения на 4-й и 5-й ступенях. Однако, несмотря на лечение ДДБА / ИГКС, у некоторых пациентов может сохраняться неконтролируемое течение БА, и тогда требуется включение в схему терапии длительнодействующих антихолинергиков (ДДХА). Использование одновременно нескольких и часто разных устройств представляет значительную нагрузку для пациентов с БА. Наличие ДДБА / ДДХА / ИГКС в одном ингаляторе может обеспечить наилучшую приверженность пациентов с БА. Такой вариант терапии показан пациентам с неконтролируемым течением БА на средних и высоких дозах ИГКС / ДДБА и пациентам, получающим средние и высокие дозы ИГКС / ДДБА / тиотропия бромид в нескольких ингаляторах. Это позволит улучшить контроль БА, что и доказано в ряде клинических исследований. В нашем клиническом случае пациентке с тяжелой БА потребовалось для улучшения контроля над заболеванием назначить базисный препарат в виде тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе, что привело к повышению переносимости физических нагрузок, отсутствию приступов удушья, одышки, ночных симптомов, потребности в короткодействующих β₂-агонистах (КДБА), вызовов скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: бронхиальная астма, тройная фиксированная комбинация, индакатерол, гликопирроний, мометазона фураат

Для цитирования: Демко ИВ, Собко ЕА, Крапошина АЮ. Тройная фиксированная комбинация для пациентов с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(20):18–23. <https://doi.org/10.21518/ms2024-336>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple fixed combination for asthma patients

Irina V. Demko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Elena A. Sobko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Bronchial asthma (BA) is one of the most common respiratory diseases. The primary purpose of BA treatment is to achieve disease control on a case-to-case basis. The disease control concept refers to not only the current control over symptoms, but also the risk of adverse outcomes in the future. Inhaled glucocorticosteroids (ICS) remain the mainstay of treatment for adult patients with AB. Long-acting β₂-agonists (LABA) are recommended to all patients who continue to experience symptoms as add-on therapy to medium- or high-dose ICS as the preferred option for controlled treatment at stages 4 and 5. However, despite LABA / ICS therapy, some patients may still exhibit uncontrolled asthma, in which case long-acting anticholinergics (LAMA) should be included in the treatment regimen. Concurrent use of multiple and often different medications poses a significant burden for patients with BA. The presence of LABA / LAMA / ICS in a single inhaler can ensure the best medication adherence in patients with asthma. This therapy option is indicated for patients with persistent asthma uncontrolled with medium- or high-dose ICS + LABA and patients receiving medium- and high-dose ICS / LABA / tiotropium bromide in multiple inhalers. This will enhance BA control, which has been proven in a number of clinical studies. In the clinical case under discussion, a patient with severe BA had to be prescribed a disease-modifying drug in the form of a triple fixed-dose combination in a single inhaler to improve disease control, which led to increased tolerance of physical activities, absence of asthma attacks, shortness of breath, night symptoms, the need for short-acting β₂-agonists (SABA), and calls for emergency medical service.

Keywords: bronchial asthma, triple fixed combination, indacaterol, glycopyrronium, mometasone furoate

For citation: Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY. Triple fixed combination for asthma patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-336>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей и наличием в анамнезе респираторных симптомов, включая свистящее дыхание, одышку, тяжесть в груди и кашель¹. БА страдают от 1 до 18% населения в разных странах [1].

Несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии и лечения БА, она характеризуется наличием обострений, часто требующих госпитализаций, и остается основной причиной смертности и заболеваемости [2]. Наиболее тяжелые обострения возникают у пациентов, чье заболевание плохо контролируется, а значительная доля обострений БА с летальным исходом приходится на пациентов, чье заболевание ранее ошибочно классифицировалось как легкое [3].

В отчете Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA) рекомендуется оценивать контроль симптомов БА при каждой возможности, в т.ч. во время рутинного назначения лекарственных препаратов, посредством прямого опроса относительно симптомов и инструментов, разработанных для оценки контроля БА².

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой лечения БА у взрослых [4]. В последнем руководстве Глобальной инициативы по борьбе с БА даны рекомендации по применению ИГКС всем пациентам, испытывающим симптомы, и по добавлению ДДБА к средне- или высокодозным ИГКС в качестве предпочтительного варианта контролируемого лечения для пациентов на 4-й и 5-й ступенях³. Однако, несмотря на лечение ДДБА/ИГКС, у некоторых пациентов может сохраняться неконтролируемое течение БА. Варианты лечения у этих пациентов ограничены, поэтому ДДХА может рассматриваться в качестве дополнительной терапии.

Плохая приверженность лечению также является фактором риска будущих обострений у пациентов с БА. Ведущими причинами низкой приверженности к ингаляционной терапии являются сложные режимы дозирования, неправильное использование ингаляторов и непонимание роли базисных препаратов, которые способствуют плохим результатам лечения. Использование одновременно нескольких и часто разных устройств представляет значительную нагрузку для пациентов с БА [5].

В настоящее время несколько тройных комбинаций в одном ингаляторе прошли этапы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и показали

улучшение функции внешнего дыхания, удлинение периода без обострения, снижение риска обострений [6–8].

При рассмотрении тройной терапии ИГКС / ДДБА / ДДХА мы можем выбирать между тройной терапией с несколькими ингаляторами или комбинированной терапией в одном ингаляторе с фиксированной дозой. В настоящее время во всем мире доступно множество обоих вариантов лечения. Рандомизированные клинические исследования показали сопоставимые результаты для терапии с несколькими ингаляторами и в одном ингаляторе, однако при первом варианте выявлена плохая приверженность к применению препаратов [9].

Таким образом, наличие ДДБА / ДДХА / ИГКС в одном ингаляторе может обеспечить наилучшую приверженность пациентов с БА. Такой вариант терапии показан пациентам с неконтролируемым течением БА на средних и высоких дозах ИГКС / ДДБА и пациентам, получающим средние и высокие дозы ИГКС / ДДБА / тиотропия бромида в нескольких ингаляторах. Это позволит улучшить контроль БА, что и доказано в ряде клинических исследований [10–12].

Индакатерол / гликопирроний / мометазона фуруат представляет собой фиксированную комбинацию β₂-агониста длительного действия (ДДБА) индакатерола, мускаринового антагониста длительного действия (ДДХА) гликопиррония и ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фуруата, доставляется через ингалятор (Бризхалер®) на основе сухого порошка в капсулах. Его применяют один раз в день. Препарат одобрен в РФ для применения в качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов с плохо контролируемой БА, у которых в предыдущем году было одно или несколько обострений. В 52-недельном исследовании IRIDIUM у пациентов с неадекватно контролируемой БА индакатерол / гликопирроний / мометазона фуруат улучшали функцию легких в большей степени, чем комбинации ДДБА / ИГКС (т.е. индакатерол / мометазон и флутиказона пропионат / салметерол) [13]. В 24-недельном исследовании ARGON индакатерол / гликопирроний / мометазон в одном ингаляторе не уступал флутиказона пропионату / салметеролу + тиотропию в двух ингаляторах по показателям опросника качества жизни при БА [14].

Комбинированная терапия индакатеролом / гликопирронием / мометазоном в одном ингаляторе представляет собой важный вариант поддерживающего лечения БА с удобством применения один раз в день [15].

Приводим наше клиническое наблюдение пациентки с БА, которой потребовалось для улучшения контроля над заболеванием назначить базисный препарат в виде тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе.

¹ World Health Organization. Asthma. 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.

³ Ibid.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 1976 г. рождения, работает учителем. Профессиональных вредностей не было. В детстве atopического дерматита не было. Наследственный анамнез не отягощен. Диагноз БА был установлен в 2007 г. аллергологом по месту жительства. При проведении аллергообследования сенсibilизации не выявлено, назначена базисная противовоспалительная терапия – беклометазон в суточной дозе 1000 мкг. Вскоре была переведена на комбинированный препарат салметерол / флутиказон в суточной дозе 100 / 500 мкг, на которой чувствовала себя хорошо: приступы одышки были редкие и нетяжелые.

В 2010 г. планово консультирована аллергологом Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», в связи с отсутствием флутиказона / салметерола переведена на препарат будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. С 2011 г. появились жалобы на постоянную заложенность носа, установлен диагноз «Хронический полипозный риносинусит», назначены топические ГКС эндоназально.

С 2012 г. стали учащаться приступы сухого кашля с трудноотделяемой слизистой мокротой. С 2015 г. получала базисную терапию препаратом беклометазон / формотерол 100 / 6 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Отмечала ухудшение в период ОРВИ, требовалось назначение дополнительной терапии через небулайзер, потребность в бронхолитиках короткого действия была ежедневно.

В марте 2019 г. обследована в КГБУЗ ККБ. Находилась на лечении в отделении аллергологии с 29.07.2019 г. по 06.08.2019 г., рекомендована базисная терапия: вилантерол / флутиказона фураат 22 / 184 мкг 1 вдох в сутки, монтелукаст 10 мг 1 таблетка на ночь, тиотропия бромид моногидрат респимат 2,5 мкг по 2 вдоха 1 раз в день, регулярно получала мометазона фураат интраназально 50 мкг по 2 впрыска 2 раза в день в каждый носовой ход.

Однако с августа 2019 г. отмечала обострения БА, которые купировала самостоятельно, используя небулайзерную терапию (беродуал, пульмикорт), скорую помощь не вызывала. Перенесла ишемический (лакунарный) инсульт от 03.09.2019 г. в бассейне левой СМА с легким правосторонним гемипарезом, гемигипестезией, гемиатаксией. В феврале 2020 г. осмотрена и обследована врачом-гематологом КГБУЗ ККБ, выставлен диагноз: «Тромбофилия смешанного генеза (дефект системы фибринолиза, фолатного обмена, без ГГЦ+ АФС)». Осложнение: повторные ОНМК по ишемическому типу. Рекомендован прием антиагрегантной терапии и гепариноидов курсами. В 2020 г. дважды госпитализирована в отделение аллергологии КГБУЗ ККБ с обострением БА. В июне 2020 г. в период стационарного лечения перенесла новую коронавирусную инфекцию, осложнившуюся двусторонней полисегментарной пневмонией средней тяжести. После выписки продолжила реабилитационные мероприятия. Обследована ревматологом в феврале 2021 г.: первичный полиостеоартроз с поражением крупных суставов R ст. 1–2. Недостаточность функции (1, 2 ст.). Данных за системное заболевание не выявлено.

Очередная госпитализация для обследования и лечения по поводу обострения БА была в ноябре 2022 г. Жалобы при поступлении – на кашель с умеренным отделением слизисто-гнойной мокроты, одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость.

При осмотре телосложение нормостеническое. Вес 76,0 кг. Рост 155 см. Индекс массы тела 31,6 кг/м² (ожирение I ст.). Кожные покровы чистые. Слизистые: чистые, без особенностей. Миндалины: не увеличены. Периферические лимфоузлы: не увеличены. Молочные железы: без особенностей. Костно-мышечная система: без видимой деформации, движения в полном объеме. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук коробочный. Дыхание жесткое, проводится над всеми легочными полями, с удлинненным выдохом. Хрипы выслушиваются, сухие, в умеренном количестве, по всем полям, увеличиваются при форсированном дыхании. Частота дыхания 22/мин. Сатурация кислорода SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шум отсутствует. ЧСС 85 уд. в минуту. Пульс 85 уд. в минуту. АД 110/70 мм рт. ст.

В стационаре проведены общеклиническое, лабораторное, инструментальные обследования. По результатам спирометрии выявлены нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу легкой степени. Бронходилатационная проба с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг) – отрицательная, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 5%.

МСКТ придаточных пазух носа: определяется неравномерное утолщение слизистых оболочек всех ППН, в некоторых определяются пристеночные наложения округлой формы. Носовая перегородка S-образно искривлена. Рентгенография органов грудной клетки: легкие расправлены, без затемнений, крупные бронхи проходимы, жидкости в плевральных полостях нет, лимфатические узлы средостения не увеличены.

Учитывая, что у пациентки тяжелая БА, высокий объем базисной терапии, наличие нескольких базисных препаратов, частые обострения, требующие приема системных ГКС, с ноября 2022 г. в качестве базисной терапии БА был рекомендован прием тройной фиксированной комбинации в одном ингаляторе: гликопиррония бромид / индакатерол / мометазон 50 / 150 / 160 мкг по 1 вдоху 1 раз в день.

На сегодняшний день на фоне регулярной тройной терапии в одном ингаляторе пациентка отмечает улучшение состояния в виде отсутствия приступов удушья, одышки, ночных симптомов, потребности в КДБА, вызовов СМП, повышения переносимости физических нагрузок. Тест ACQ-5 – 0,4 балла, тест АСТ – 24 балла, установлен почти полный контроль над заболеванием (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность фиксированной комбинации гликопиррония бромида / индакатерола / мометазона 50 / 150 / 160 мкг по 1 вдоху 1 раз в день в качестве базисной терапии у пациента с тяжелой БА с частыми обострениями.

● **Таблица.** Клинико-функциональные параметры пациентки при динамическом наблюдении

● **Table.** Clinical and functional parameters of the patient during case follow-up

Показатель	Исходно	Через год наблюдения
АСТ	17	24
АСQ-5	1,5	0,4
Количество обострений за 12 мес.	3	1
Спирограмма		
ОФВ ₁ до пробы с бронхолитиком	75%	108,2%
ФЖЕЛ до пробы с бронхолитиком	93%	112,9%
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до пробы с бронхолитиком	68%	81,7%
ОФВ ₁ после пробы с бронхолитиком	90%	109,8%
ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком	98%	113,7%
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком	79%	82,3%

На сегодняшний день в РФ есть всего 4 зарегистрированных препарата с тройной фиксированной комбинацией, три из которых рекомендовано применять при тяжелой БА: гликопиррония бромид / индакатерол / мометазон, вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат, гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон.

Согласно клиническим рекомендациям по бронхиальной астме, врач может выбрать для тройной терапии БА препарат в виде одного ингалятора или использовать два ингалятора (ИГКС / ДДБА и отдельно ДДХА – свободная комбинация). Оба подхода имеют одинаковый уровень доказательности, но отличаются по стоимости, следовательно, сопоставление эффективности фиксированных и свободных комбинаций имеет большое значение для выбора терапии. Комбинация вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат не сравнивалась со свободными тройными комбинациями [5], а комбинация гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон не показала клинических преимуществ по сравнению со свободной комбинацией трех препаратов [7].

Основные результаты были получены в клинических исследованиях фиксированных тройных комбинаций ДДБА / ДДХА / ИГКС при терапии БА: TRIMARAN и TRIGGER с препаратом гликопиррония бромид / формотерол / беклометазон в дозированном экстрамелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день [7], CAPTAIN с комбинацией вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием [6]. По данным исследований показано статистически значимое улучшение функции легких по минимальному ОФВ₁ при использовании обеих тройных фиксированных комбинаций по сравнению с одноименными комбинациями ИГКС / ДДБА [7], однако достоверной разницы показателей ОФВ₁ при сравнении применения гликопиррония бромида / формотерола / беклометазона со свободной тройной комбинацией не выявлено. При использовании гликопиррония

бромида / формотерола / беклометазона по сравнению с одноименной комбинацией формотерол / беклометазон, по данным исследования TRIMARAN, уровень средних / тяжелых обострений БА снижился на 15%, но не достигал статистической достоверности по аналогичному показателю в исследовании TRIGGER. Применение фиксированной комбинации вилантерол / умеклидиния бромид / флутиказона фуруат, по сравнению с вилантеролом / флутиказона фуруатом, снижал уровень средних и тяжелых обострений на 13%, но не достигал статистической достоверности [6]. Таким образом, гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат – единственный препарат, способность которого дополнительно снижать число обострений БА и увеличивать показатели легочной функции были доказаны в прямом сравнении с комбинацией ИГКС / ДДБА и ДДХА в виде разных ингаляторов [7].

У пациентов с тяжелой БА гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат в ходе двух исследований с участием 4718 больных доказал способность снижать число госпитализаций и увеличивать функцию внешнего дыхания [7, 16, 17]. При этом количество обострений снижалось даже в том случае, когда пациенты получали дозы ИГКС меньше, чем в контрольной группе [18].

Преимущества фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат складываются в значительной степени из составляющих ее монокомпонентов. Мометазона фуруат хорошо известен в клинической практике своим благоприятным профилем безопасности и длительным периодом полувыведения T_{1/2}, что позволяет использовать его однократно в день, а его высокое сродство с ГКС-рецепторами позволяет увеличить и пролонгировать противовоспалительное действие [18, 19].

Средством доставки для фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат является Бризхалер® – капсульный порошковый однократный ингалятор с самым низким сопротивлением среди всех дозированных порошковых ингаляторов [20]. Низкое сопротивление позволяет развить высокую скорость инспираторного потока, необходимую для эффективной доставки дозы, независимо от возраста и степени тяжести бронхиальной обструкции, что продемонстрировано в исследованиях с ингалятором Бризхалер® у пациентов с ХОБЛ [21]. В ряду ингаляторов для тройной терапии БА Бризхалер® обеспечивает самую высокую степень доставки препаратов в дыхательные пути – в 2–3 раза большую по сравнению со способами доставки вилантерола / умеклидиния бромида / флутиказона фуруата и гликопиррония бромида / формотерола / беклометазона [22–24]. Кроме того, именно этот тип устройства чаще всего используют отечественные производители ингаляторов, поэтому он хорошо знаком большинству пациентов. Бризхалер® – единственный ингалятор, который позволяет пациенту контролировать выполнение ингаляции визуально и на слух [25]. С применением препарата Бризхалер® в качестве средства доставки для фиксированной комбинации гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуруат удалось добиться снижения номинальной дозы ГКС

как за счет повышения доли мелкодисперсных частиц мометазона фуората в препарате Бризхалер®, так и за счет синергизма монокомпонентов [26, 27].

Фиксированная комбинация гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуорат показана в качестве поддерживающей терапии БА у взрослых пациентов, у которых не удалось достичь надлежащего контроля заболевания с помощью комбинации бета₂-адреномиметика длительно-го действия и средней или высокой дозой ингаляционного глюкокортикостероида, в т.ч. у пациентов, перенесших одно или несколько обострений БА в предыдущем году [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности ведения пациентов на терапии комбинацией препаратов ИГКС / ДДБА + ДДАХ уже отражены как в международных, так и в национальных рекомендациях по БА [28], однако фиксированная комбинация ИГКС в сочетании с двумя длительно действующими

бронходилататорами разных групп появляется впервые. Использование оптимальной двойной бронходилатации позволяет более эффективно контролировать БА, чем увеличение дозы ИГКС / ДДБА.

Фиксированная комбинация гликопиррония бромид / индакатерол / мометазона фуорат вошла в новые (2024 г.) федеральные рекомендации по БА и отнесена экспертами к разделу «преимущественная терапия».

Данная тройная комбинация препарата для лечения БА позволила нашей пациентке не только добиться снижения количества обострений, но и достичь почти полного контроля над заболеванием. Также такой вариант терапии повысил приверженность пациентки лечению и способствовал регулярному приему препарата, что привело к улучшению качества жизни.



Поступила / Received 07.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.07.2024
Принята в печать / Accepted 07.08.2024

Список литературы / References

- Собко ЕА, Демко ИВ, Крапошина АЮ, Егоров СА, Втюрина СС, Соловьева ИА и др. Уровень адипокинов в периферической крови у лиц молодого возраста с бронхиальной астмой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;94(4):29–33. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/84_n4_1_-15.pdf.
- Sobko EA, Demko IV, Kraposhina AYU, Egorov SA, Vtyurina SS, Solov'eva IA et al. The level of adipocines in peripheral blood of young patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2015;94(4):29–33. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/84_n4_1_-15.pdf.
- Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6).
- Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe*. 2015;11(1):14–24. <https://doi.org/10.1183/20734735.008914>.
- Beasley R, Harper J, Bird G, Majiers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(12):1471–1477. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1868CI>.
- Makela MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2013;107(10):1481–1490. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.04.005>.
- Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1).
- Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737–1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9).
- Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.
- van Boven JFM, Chapman KR. Triple Therapy of Asthma—Permutations and Combinations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2914–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.08.035>.
- Murphy KR, Bender BG. Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. *J Asthma Allergy*. 2009;2:63–72. <https://doi.org/10.2147/JAA.54214>.
- Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;45(2):396–407. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075614>.
- Greene G, Costello RW. Personalizing medicine – could the smart inhaler revolutionize treatment for COPD and asthma patients? *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(7):675–677. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1628017>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2020;30(4):473–484. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>.
- Avdeev SN, Aisanov ZR. The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):473–484. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484>.
- Ненасьева НМ. Тройная комбинация: новый подход к ингаляционной базисной терапии бронхиальной астмы. *Практическая аллергология*. 2021;(2):40–53. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53.
- Nenasheva NM. Triple combination: new approach to inhalation basic therapy of bronchial asthma. *Practical Allergology*. 2021;(2):40–53. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53.
- Blair HA. Indacaterol/Glycopyrronium/Mometasone: A Review in Asthma. *Drugs*. 2021;81(6):709–719. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01518-w>.
- Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022;77(4):1105–1113. <https://doi.org/10.1111/all.15076>.
- Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000–1012. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9).
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1042–1050. <https://doi.org/10.1183/09031936.00074905>.
- Cowie RL, Gienbycz MA, Leigh R. Mometasonefuroate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(12):2009–2014. <https://doi.org/10.1517/14656560903078428>.
- Sanders MJ. Guiding inspiratory flow: development of the In-Check DIAL G16, a tool for improving inhaler technique. *Pulm Med*. 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
- Altman P, Wehbe L, Dederichs J, Guerin T, Ament B, Moronta MC et al. Comparison of peak inspiratory flow rate via the Breezhaler®, Ellipta® and HandiHaler® dry powder inhalers in patients with moderate to very severe COPD: a randomized cross-over trial. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0662-0>.
- Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, Belmans D, Van Holsbeke C, De Backer J et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A Model Approach Based on Functional Respiratory Imaging Computer Simulations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2433–2440. <https://doi.org/10.2147/COPD.S269001>.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>.
- Iwanaga T, Kozuka T, Nakanishi J, Yamada K. Aerosol deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in the peripheral airways

- of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulmonary Therapy*. 2017;3(1):219–231. <https://doi.org/10.1007/s41030-017-0036-4>.
25. Molimard M, Kottakis I, Jauernig J, Lederhilger S, Nikolaev I. Performance Characteristics of Breezhaler® and Aerolizer® in the Real-World Setting. *Clin Drug Investig*. 2021;41(5):415–424. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01021-wf>:3,2Q3.
 26. Vaidya SS, Khindri S, Robinson J, Vaidya S, Khindri S, Robinson J et al. Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur Respir J*. 2012;40(56):2145. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/40/ Suppl_56/P2145.full.pdf.
 27. Buhl R, Tanase AM, Hosoe M, Cao W, Demin I, Bartels C et al. A randomized, double-blind study to compare the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Breezhaler® or Twisthaler® in patients with asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;62:101919. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101919>.
 28. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Гепне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 118 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.В. Демко**
 Написание текста – **А.Ю. Крапошина**
 Сбор и обработка материала – **А.Ю. Крапошина**
 Обзор литературы – **А.Ю. Крапошина**
 Анализ материала – **Е.А. Собко**
 Редактирование – **Е.А. Собко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.В. Демко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina V. Demko**
 Text development – **Angelina Yu. Kraposhina**
 Collection and processing of material – **Angelina Yu. Kraposhina**
 Literature review – **Angelina Yu. Kraposhina**
 Material analysis – **Elena A. Sobko**
 Editing – **Elena A. Sobko**
 Approval of the final version of the article – **Irina V. Demko**

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3; angelina-maria@inbox.ru

Information about the authors:

Irina V. Demko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; demko64@mail.ru

Elena A. Sobko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sobko29@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; angelina-maria@inbox.ru

Деэскалация терапии у пациента с хронической обструктивной болезнью легких: клиническое наблюдение

Е.В. Болотова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

А.В. Дудникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Современные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отводят существенную роль комбинации длительнодействующий антихолинэргический препарат / длительнодействующий β₂-агонист (ДДАХ / ДДБА). Комбинированное использование ДДАХ / ДДБА улучшает симптомы, качество жизни, снижает частоту обострений, госпитализаций и смертность. Несмотря на существование различных руководств по фармакологическому лечению ХОБЛ, наблюдается значительное несоответствие между рекомендациями и реальной практикой назначения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), особенно в группах с низким риском, где часто избыточно назначается тройная терапия. Целью данного клинического наблюдения является демонстрация деэскалации тройной терапии (ИГКС / ДДБА + ДДАХ) на двойную комбинацию длительнодействующих бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) у пациента с ХОБЛ. На основании динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей пациента доказано отсутствие показаний к назначению ИГКС. Обосновано назначение комбинированной двойной терапии индакатерол / гликопиррония бромид 110/50 мкг ингаляционно 1 раз/сут. Продемонстрировано положительное влияние комбинированной терапии индакатерол / гликопиррония бромид на симптомы и качество жизни пациента. Установлено отсутствие нежелательных явлений на фоне приема индакатерола / гликопиррония бромида и удобство использования ингалятора Бризхалер®. На основании изложенного сделаны выводы: необходима тщательная оценка показаний к назначению ингаляционных кортикостероидов у стабильных пациентов с ХОБЛ; использование комбинации индакатерол / гликопирроний в одном устройстве 1 раз в сут. обеспечивает лучшую приверженность лечению; ингалятор Бризхалер® обеспечивает оптимальную доставку в легкие дозу лекарственного препарата.

Ключевые слова: двойная бронходилатация, индакатерол / гликопиррония бромид, тройная фиксированная комбинация, ингаляционные кортикостероиды, показания

Для цитирования: Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Деэскалация терапии у пациента с хронической обструктивной болезнью легких: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2024;18(20):24–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-440>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

De-escalation of therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: A clinical observation

Elena V. Bolotova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>, avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia

Abstract

Current clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease assign a significant role to the combination of a long-acting muscarinic antagonist / a long-acting β₂-agonist (LAMA / LABA). The combined use of LAMA / LABA improves symptoms, quality of life, reduces the frequency of exacerbations, hospitalizations and mortality. Despite the existence of various guidelines for the pharmacological treatment of COPD, there is a significant discrepancy between the recommendations and the actual practice of prescribing inhaled corticosteroids (ICS), especially in low-risk groups, where triple therapy is often overly prescribed. The purpose of this clinical observation is to demonstrate the de-escalation of triple therapy (ICS / LAMA / LABA).

to a dual bronchodilation (LAMA / LABA) in a patient with COPD. Based on the dynamics of clinical, instrumental and laboratory parameters of the patient, the absence of indications for the appointment of ICS has been proven. The appointment of combined double therapy indacaterol / glycopyrronium bromide 110/50 mcg inhalation 1 time/day is justified. The positive effect dual bronchodilation therapy (indacaterol / glycopyrronium bromide) has been demonstrated the symptoms and quality of life of the patient. The absence of adverse events against the background of taking indacaterol / glycopyrronium bromide and the convenience of using the Breezhaler® inhaler were established. Based on the above, conclusions are drawn: a thorough assessment of the indications for the appointment of ICS in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease is necessary; the use of a combination of indacaterol / glycopyrronium bromide in one device 1 time per day provides better adherence to treatment; the inhaler Breezhaler® ensures optimal delivery of a dose of the drug to the lungs.

Keywords: dual bronchodilation, indacaterol / glycopyrronium bromide, triple fixed combinations, inhaled corticosteroids, indications

For citation: Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. De-escalation of therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: A clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-440>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной смертности среди респираторных заболеваний, достигающей около 3,2 млн человек ежегодно в мире [1]. В Российской Федерации стандартизированный показатель смертности от ХОБЛ в 2019 г. занимал первое ранговое место в структуре смертности от болезней органов дыхания, уступив смертности от пневмонии лишь в период пандемии COVID-19 [2]. Прогнозируется, что бремя ХОБЛ возрастет в ближайшие десятилетия из-за постоянного воздействия экологических факторов риска ХОБЛ и старения населения¹ [1]. ХОБЛ вызывает стойкие и прогрессирующие респираторные симптомы, включающие одышку, кашель и чрезмерное выделение мокроты. Прогрессирование заболевания неразрывно связано с тяжестью и частотой обострений, которые имеют как краткосрочные, так и долгосрочные клинические последствия за счет снижения функции легких и повышения заболеваемости и смертности² [1]. В настоящее время доступные методы лечения направлены на улучшение симптомов, функциональных возможностей и качества жизни при одновременном снижении риска обострения ХОБЛ [1]. Основными патофизиологическими проявлениями ХОБЛ являются экспираторное ограничение воздушного потока, обусловленное сокращением гладкой мускулатуры бронхов, отеком слизистой и ремоделированием бронхов, альвеолярной деструкцией и фиброзом, легочной гиперинфляцией. Поэтому наиболее патогенетически обоснованным для терапии ХОБЛ является применение длительнодействующих бронходилататоров (ДДБД), которые способствуют уменьшению легочной гиперинфляции и позволяют уменьшить экспираторное ограничение воздушного потока за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов [3]. В последние годы комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ДДБД (длительнодействующие антихолинергики

(ДДАХ) и длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)) широко используются для лечения ХОБЛ [4–6]. Вместе с тем эффективность комбинации ИГКС / ДДБА оказалась ниже по сравнению с комбинацией двух бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) в отношении улучшения функции легких, качества жизни и снижения обострений у пациентов с ХОБЛ без эозинофилии [4]. Современные клинические рекомендации отводят существенную роль комбинации ДДБА / ДДАХП [7]. Для их назначения есть четкие показания с акцентом на отсутствие эозинофилии: наличие выраженных симптомов ХОБЛ ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) при первичном обращении; повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) у пациентов без бронхиальной астмы (БА) и эозинофилии, получающих монотерапию ДДАХП или ДДБА; недостаточный контроль над симптомами на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА у пациентов без БА и эозинофилии [6]. Вместе с тем, несмотря на существование различных руководств по фармакологическому лечению ХОБЛ, наблюдается значительное несоответствие между рекомендациями и реальной практикой назначения лекарств, особенно в группах с низким риском, где часто избыточно назначается тройная терапия [6, 8].

Целью данного клинического наблюдения является демонстрация деэскалации тройной терапии (ИГКС / ДДБА + ДДАХ) на двойную комбинацию ДДБД (ДДБА / ДДАХ) у пациента с ХОБЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 1967 г.р., обратился к врачу-пульмонологу частной клиники 27.06.2022 в связи с прогрессированием одышки. При осмотре предъявлял жалобы на одышку при ходьбе до 50–70 м ($mMRC - 4$ балла), интенсивный кашель на протяжении дня, выделение мокроты по утрам беловато-сероватого цвета в незначительном количестве, усиление кашля и одышки в утренние часы, приступы удушья отрицал. Из анамнеза: одышка беспокоит в течение 10 лет, самостоятельно нерегулярно использовал бета-2-агонист. В поликлинике по месту жительства, куда пациент

¹ OECD. European Union. Health at a glance: Europe 2022: state of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing; 2022. Available at: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-europe-2022_507433b0-en.html.

² World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).

- **Таблица.** Динамика инструментальных и лабораторных показателей пациента Н.
- **Table.** The dynamics of instrumental and laboratory parameters of the patient N.

Показатель, единицы измерения	Визит 1 (27.06.2022)	Визит 2 (через 1 мес.)	Визит 3 (через 17 мес.)	Визит 4 (через 18 мес.)
mMRC, баллы	4	3	4	3
CAT, баллы	15	10	17	9
SpO ₂ , %	94	95	92	94
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ ₁): исходно / после пробы с бронходилататором, %	36/37	41/42	30/33	34/36
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором, %	45/45	49/49	38/39	43/43
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором, %	69/69	69/69	60	64
Эозинофилы крови, кл/мкл	136	39	43	44

обратился по поводу прогрессирующей одышки, был установлен диагноз «ишемическая болезнь сердца», назначена антиангинальная терапия, которую принимал в течение 2 мес. без эффекта. Профессиональный анамнез: механизатор в течение 36 лет. ИК – 40 пачка/лет.

Данные объективного обследования: ИМТ 28,9 кг/м². SaO₂ 94%. CAT 15 баллов. Грудная клетка бочкообразной формы, перкуторно – коробочный звук. Аускультативно – дыхание ослабленное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 23 в мин. Тоны сердца глухие, ритмичные, ЧСС 88 в мин, АД 118/84 мм рт. ст. ЭКГ – синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца. Результаты спирометрии представлены в *таблице*. По данным КТ ОГК – эмфизема легких. Был установлен диагноз – «Хроническая обструктивная болезнь легких. GOLD III. Группа Д (выраженные клинические симптомы (CAT 15, mMRC 4), редкие обострения). Смешанный фенотип. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) I степени». Рекомендована плановая тройная терапия: будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в день + тиотропия бромид (респимат) 2,5 мкг в виде ингаляции 1 раз/сут; вакцинация от гриппа и пневмококка. При осмотре через 1 мес. (2-й визит) на фоне тройной терапии состояние пациента улучшилось: возросла толерантность к физической нагрузке (ходьба до 150 м), уменьшилась одышка (mMRC 3 балла), в связи с чем было рекомендовано продолжить терапию. Самочувствие пациента сохранялось относительно удовлетворительным на протяжении 1,5 лет (*таблица*).

Повторное ухудшение через полтора года, на протяжении 1,5 мес. после перенесенного ОРВИ пациент отмечал постоянный кашель с трудноотделяемой мокротой, нарастание одышки, слабость, одышка стала возникать при самообслуживании (ранее возникала при ходьбе до 100 м), снизилась сатурация до 92%. Плановую тройную терапию (будесонид / формотерол + тиотропия бромид (респимат)) не прерывал. Для коррекции лечения был направлен к врачу-пульмонологу Центра грудной хирургии. После дообследования был установлен диагноз «ХОБЛ, GOLD III, CAT-14, mMRC-4, смешанный фенотип, группа Е. ХДН I степени». Поскольку основным

клиническим проявлением у пациента была одышка и отсутствовали показания для назначения ИГКС, была рекомендована деэскалация терапии – уменьшение ее объема за счет отмены будесонида и переход на двойной ДДБД: индакатерол / гликопиррония бромид (Бризхалер®) 110/50 мкг ингаляционно 1 раз/сут. При повторном визите через 1 мес. (визит 4) пациент отметил увеличение толерантности к физической нагрузке (ходьба до 100 м) уменьшение одышки (mMRC – 3 балла) (*таблица*). Нежелательных явлений на фоне приема индакатерола / гликопиррония бромида зарегистрировано не было. Пациент отметил удобство использования ингалятора Бризхалер®.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше клиническое наблюдение показало, что использование ИГКС в лечении ХОБЛ должно быть тщательно обдумано и назначаться строго в соответствии с клиническими рекомендациями, согласно которым показанием к тройной терапии при ХОБЛ являются: стартовая терапия больных с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями (госпитализации), если эозинофилы ≥ 300 кл/мкл; пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДАХ или ДДБА, если эозинофилы ≥ 300 кл/мкл; пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями на фоне лечения ДДАХ / ДДБА, если эозинофилы ≥ 100 кл/мкл; при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы [6]. В приведенном нами клиническом наблюдении у пациента отсутствовали показания для назначения ИГКС, при уровне эозинофилов < 100 кл/мкл рекомендуется отмена ИГКС при условии назначения ДДАХ + ДДБА [9].

Учитывая, что основной стратегией терапии ХОБЛ является воздухоносное стентирование бронхов путем назначения ДДБД с различным механизмом действия (комбинация ДДАХ / ДДБА), пациенту был назначен индакатерол / гликопиррония бромид. Данный препарат занимает одну из ведущих позиций в международных рекомендациях по лечению ХОБЛ [10]. Гликопиррония бромид, входящий в состав препарата, является антихолинергическим агентом, вызывающим обратимое конкурентное

ингибирование мускариновых рецепторов и дозозависимо предотвращает индуцированную метилхолином и ацетилхолином бронхоконстрикцию, которая длится более 12 ч. Второй компонент препарата β -агонист длительного действия индакатерол активирует циклические пути аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению гладких мышц дыхательных путей, улучшает поток воздуха на выдохе, снижает гиперинфляцию, уменьшает одышку, тем самым повышая толерантность к физической нагрузке и улучшая качество жизни. Таким образом, оба компонента вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая действие, что способствует оптимальной бронходилатации на всем протяжении нижних дыхательных путей пациента [11]. Требуя меньшей частоты приема, препарат потенциально может улучшить приверженность респираторным препаратам, что обеспечит лучшую выживаемость и меньшее использование медицинских услуг.

Известно, что не все пациенты с ХОБЛ могут сделать достаточно сильный вдох для того, чтобы воспользоваться правильным образом конструкцией ингалятора. Вне зависимости от строения молекулы действующего вещества, ее терапевтический эффект не будет реализован, если

пациент ее не смог вдохнуть. Ингалятор Бризхалер®, при помощи которого комбинированный препарат доставляется в дыхательные пути, обладает наименьшим сопротивлением, и, согласно данным исследований последних лет, анатомические особенности пациента, а также угол наклона при приеме индакатерола / гликопиррония бромидом не влияют на доставленную в легкие дозу лекарственного вещества [12, 13].

ВЫВОДЫ

1. Необходима тщательная оценка показаний к назначению ингаляционных кортикостероидов у стабильных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

2. Использование комбинации индакатерол / гликопирроний в одном устройстве 1 раз в сут. обеспечивает лучшую приверженность лечению.

3. Ингалятор Бризхалер® обеспечивает оптимальную доставку в легкие дозы лекарственного препарата.



Поступила / Received 25.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 22.09.2024

Список литературы / References

- Cunha AS, Raposo B, Dias F, Henriques S, Martinho H, Pedro AR. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Constraints in Patient Pathway and Mitigation Strategies. *Port J Public Health*. 2024;12:1–8. <https://doi.org/10.1159/000535474>.
- Самородская ИВ, Болотова ЕВ, Дудникова АВ. Динамика и структура смертности от болезней органов дыхания и COVID-19 в Российской Федерации за 2019–2021 гг. *Клиническая медицина*. 2022;100(11-12):535–539. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-535-539>. Samorodskaya IV, Bolotova EV, Dudnikova AV. The dynamic and structure of mortality from respiratory diseases and COVID-19 in the Russian Federation for 2019–2021. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2022;100(11-12):535–539. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12-535-539>.
- Koopman M, Posthuma R, Vanfleteren LEGW, Simons SO, Franssen FME. Lung Hyperinflation as Treatable Trait in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1561–1578. <https://doi.org/10.2147/COPD.S458324>.
- Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, Calzetta L, Matera MG. Beyond Dual bronchodilation – Triple Therapy, When and Why. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:165–180. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345263>.
- Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Шульженко ЛВ. Опыт применения тройной фиксированной комбинации в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):396–400. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201406>. Bolotova EV, Dudnikova AV, Shulzhenko LV. Experience of using a triple fixed combination in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(3):396–400. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201406>.
- Авдеев СН, Айсанов ЗР, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. 2023 г. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
- Malerba M, Foci V, Patrucco F, Pochetti P, Nardin M, Pelaia C, Radaeli A. Single Inhaler LABA/LAMA for COPD. *Front Pharmacol*. 2019;10:390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00390>.
- Melani AS, Croce S, Fabbri G, Messina M, Bargagli E. Inhaled Corticosteroids in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Old, Unfinished History. *Biomolecules*. 2024;14(2):195. <https://doi.org/10.3390/biom14020195>.
- Авдеев СН, Лещенко ИВ, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Белевский АС, Овчаренко СИ и др. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>. Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Ovcharenko SI et al. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>.
- Banerji D, Fogel R, Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov Today*. 2018;23(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.015>.
- Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014;74(4):465–488. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0194-8>.
- Sanders MJ. Guiding Inspiratory Flow: Development of the In-Check DIAL G16, a Tool for Improving Inhaler Technique. *Pulm Med*. 2017;2017:1495867. <https://doi.org/10.1155/2017/1495867>.
- Dolovich MB, Kuttler A, Dimke TJ, Usmani OS. Biophysical model to predict lung delivery from a dual bronchodilator dry-powder inhaler. *Int J Pharm X*. 2019;1:100018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Болотова

Концепция и дизайн исследования – Л.В. Шульженко

Написание текста – Е.В. Болотова

Сбор и обработка материала – Е.В. Болотова, Л.В. Шульженко

Обзор литературы – А.В. Дудникова

Анализ материала – Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Л.В. Шульженко

Редактирование – Е.В. Болотова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Шульженко

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Elena V. Bolotova***Study concept and design* – **Larisa V. Shulzhenko***Text development* – **Elena V. Bolotova***Collection and processing of material* – **Elena V. Bolotova, Larisa V. Shulzhenko***Literature review* – **Anna V. Dudnikova***Material analysis* – **Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Larisa V. Shulzhenko***Editing* – **Elena V. Bolotova***Approval of the final version of the article* – **Larisa V. Shulzhenko****Информация об авторах:**

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; avdudnikova@yandex.ru

Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 360086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Grade of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; avdudnikova@yandex.ru

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Pulmonology, Faculty of Advanced Training and Postgraduate Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru

Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет (EVALI)

Г.Е. Баймаканова¹, И.Ю. Тараканова^{1✉}, i.tarakanova@mknc.ru, М.В. Самсонова^{1,2}, И.П. Белоглазова^{3,4}, И.В. Канеева⁴, Е.Н. Черникова¹, О.В. Манченко⁴, Д.А. Цюкало³

¹ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Резюме

В статье описаны клинические случаи повреждения легких, ассоциированного с курением электронных сигарет, — «болезнь вейперов» (англ. EVALI, от E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury) с кратким обзором литературы. В связи с распространением и популяризацией электронных сигарет поражение легких, ассоциированное с их курением, встречается все чаще. Термин EVALI появился в 2019 г. во время самой масштабной вспышки заболевания в США, тогда же были разработаны критерии верификации диагноза. В обзоре приведены описания разнообразных устройств для вейпинга и курительных жидкостей, представлены возможные механизмы повреждения ткани легких, возникающие в результате курения электронных сигарет, а также травматические воздействия в результате взрыва литиевых батарей вейпов. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются респираторные (одышка, кашель, боль в груди, кровохаркание), конституциональные (лихорадка, общая слабость) и гастроэнтерологические (тошнота, рвота, диарея, боль в животе) симптомы. Рентгенологическая и гистологическая картина заболевания неспецифична и разнообразна. Диагностика «болезни вейперов» включает широкий комплекс исследований и является диагнозом исключения. В лечении EVALI нет стандартизированных подходов, но большинству пациентов требуется кислородотерапия, респираторная поддержка и применение системных глюкокортикостероидов. В современной литературе отсутствуют сведения о хроническом поражении легких на фоне курения электронных сигарет. В представленной статье описаны клинические случаи острого повреждения легочной ткани и отдаленных последствий в результате вейпинга. Таким образом, EVALI является новым заболеванием, требующим дальнейшего наблюдения и изучения.

Ключевые слова: электронные сигареты, вейпы, EVALI, клиническое наблюдение, поражение легких

Для цитирования: Баймаканова ГЕ, Тараканов ИЮ, Самсонова МВ, Белоглазова ИП, Канеева ИВ, Черникова ЕН, Манченко ОВ, Цюкало ДА. Повреждение легких, ассоциированное с курением электронных сигарет (EVALI). *Медицинский совет*. 2024;18(20):30–39. <https://doi.org/10.21518/ms2024-433>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung damage associated with e-cigarette smoking (EVALI)

Gulsara E. Baimakanova¹, Irina Yu. Tarakanova^{1✉}, i.tarakanova@mknc.ru, Maria V. Samsonova^{1,2}, Irina P. Beloglazova^{3,4}, Irina V. Kaneeva⁴, Ekaterina N. Chernikova¹, Oksana V. Manchenko⁴, Dmitrii A. Tsiukalo³

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Municipal Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

This article describes clinical cases of lung damage associated with e-cigarette smoking, EVALI (from E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury) with a brief review of the literature. With the proliferation and popularization of electronic cigarettes, lung injury associated with their smoking is becoming more common. The term EVALI emerged in 2019 during the largest outbreak in the United States of America (USA), at which time criteria for verifying the diagnosis were developed. This review provides descriptions of a variety of vaping devices and smoking liquids, presents possible mechanisms of lung tissue damage resulting from smoking e-cigarettes, as well as traumatic effects from exploding lithium vape batteries. The most frequent clinical manifestations are respiratory (dyspnea, cough, chest pain, hemoptysis), constitutional (fever, general weakness) and gastroenterologic (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain) symptoms. The radiologic and histologic pictures of the disease are nonspecific and varied. The diagnosis of “vape disease” includes a wide range of investigations and is a “diagnosis of exclusion”. There are

no standardized approaches in the treatment of EVALI, but most patients require oxygen therapy, respiratory support, and the use of systemic glucocorticosteroids. In the current literature there is no information about chronic lung damage against the background of smoking electronic cigarettes. The presented article describes clinical cases of acute lung tissue damage and long-term consequences as a result of vaping. Thus, EVALI is an emerging disease requiring further surveillance and study.

Keywords: electronic cigarettes, vape, EVALI, clinical observation, lung damage

For citation: Baimakanova GE, Tarakanova IYu, Samsonova MV, Beloglazova IP, Kaneeva IV, Chernikova EN, Manchenko OV, Tsiukalo DA. Lung damage associated with e-cigarette smoking (EVALI). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-433>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

«Болезнь вейперов» (EVALI) – неинфекционное респираторное заболевание, связанное с использованием электронных сигарет, которое получило официальное определение в 2019 г. [1].

В 2006 г. электронные сигареты появились на международном рынке и с этого времени неуклонно набирают популярность. Первоначально электронные сигареты презентовались как средство отказа от курения для взрослых, однако они стали активно использоваться молодежью в связи с внешней привлекательностью устройств для вейпинга (varou – «пар», vare (вейп) – «курить, парить электронную сигарету»), разнообразием ароматов, вкусов и добавок подсластителей в курительные жидкости [1, 2].

При курении электронных сигарет вдыхается сложная смесь химических веществ, включая никотин, часто в высоких концентрациях, растворители (пропиленгликоль, растительный глицерин и др.), ароматизаторы, специфические для табака нитрозамины, летучие органические соединения, фенольные соединения, алкалоиды табака, альдегиды, фураны и металлы, оказывающие неблагоприятное воздействие на организм человека. А учитывая частое отсутствие достоверной и полной информации о химическом составе курительных жидкостей, смешивание различных курительных смесей с приобретением аддитивной токсичности компонентов, значительно повышаются риски передозировки никотина, неблагоприятных воздействий на легочную, сердечно-сосудистую, нервную системы и органы пищеварения [1, 2].

В настоящее время во множестве исследований описаны острые поражения органов и систем в результате вейпинга, а последствия долгосрочного воздействия «парения» продолжают активно изучаться.

В статье рассмотрены клинические случаи поражения легких при использовании электронных сигарет, освещены основные вопросы клинко-диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с EVALI.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка 23 лет, ИМТ 23,9 кг/м², с жалобами на редкий малопродуктивный кашель госпитализирована в стационар.

Из анамнеза заболевания известно, что заболела остро 17.10.2022 г., когда появились жалобы на кашель, одышку при физической нагрузке (ходьба по ров-

ной местности до 30–50 м), повышение температуры тела до 37,5 °С в ночные часы.

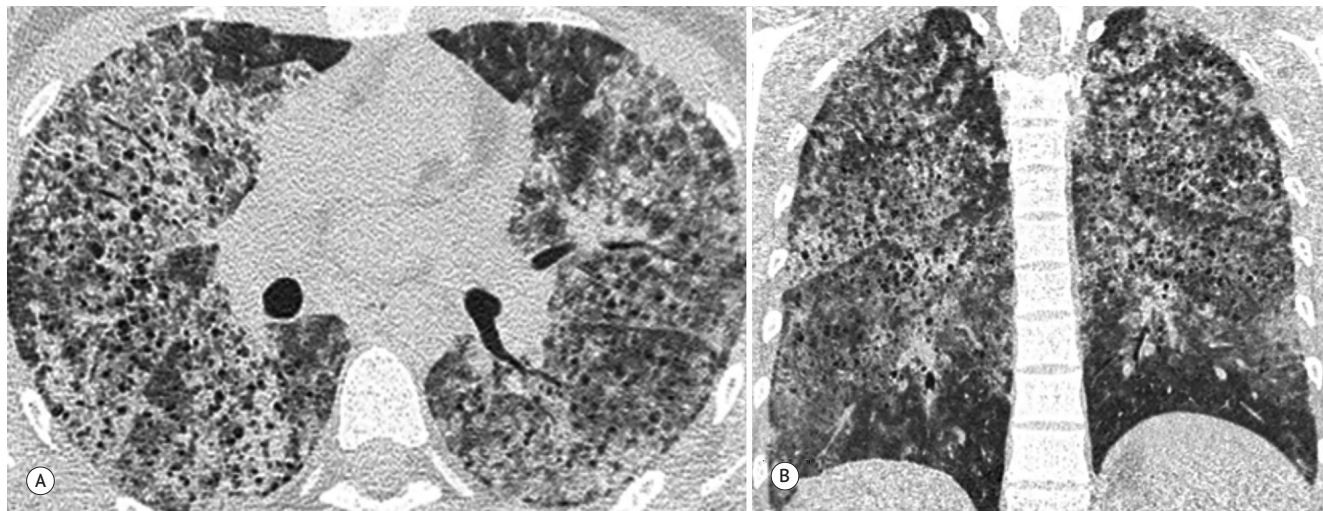
Пациентка отрицала контакт с инфекционными больными и хронические заболевания органов дыхания. Несколько месяцев работала бариста, в т.ч. самостоятельно молола кофейные зерна, на рабочем месте находилась возле работающей кофемашины. Стаж эпизодического курения составлял 3 года по 1 сигарете в сутки в летние месяцы. С лета 2021 г. пациентка перешла на регулярное курение электронных сигарет. Пациентка сообщила, что накануне заболевания 16.10.2022 г. отдыхала в клубе, где выявлялась задымленность от бесконтрольного массового курения посетителями электронных сигарет.

Ввиду нарастания одышки, появления кровохарканья госпитализирована 22.10.2022 г. с признаками острой дыхательной недостаточности в инфекционный стационар в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). При осмотре состояние тяжелое, аускультативно в нижних отделах легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивалась крепитация; на воздухе SpO₂ – 87%, на кислородотерапии 9 л/мин – 93%, артериальное давление 120/87 мм рт. ст., ЧСС 128 уд/мин. Остальные системы органов без патологии.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки (КТ ОГК) в верхних и средних отделах легких отмечалось диффузное неравномерное снижение пневматизации по типу матового стекла, утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, множественные мелкоочаговые уплотнения и мелкие полости, утолщение стенок бронхов в прикорневых отделах, количественное увеличение внутригрудных лимфатических узлов, паратрахеальной группы – до 11 мм, парааортальной – до 12 мм (рис. 1). Проведены ультразвуковые исследования сосудов нижних конечностей и органов брюшной полости, эхокардиограмма, компьютерная томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, патологии не выявлено.

В анализах крови в динамике определялось снижение уровня эритроцитов – 2,36 × 10¹²/л, гемоглобина – 71 г/л; повышение лейкоцитов – 12,5 × 10⁹/л, С-реактивного белка (СРБ) – 107 мг/л, общего билирубина – 37,0 мкмоль/л (за счет непрямой фракции билирубина – 30,0 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы – 330 ЕД/л, D-димера – 2645,09 нг/мл. Исследования крови на вирусы гриппа группы А, В, H1N1, H3N2, других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций

- **Рисунок 1.** КТ-картина диффузного снижения плотности легочной ткани, множественных, мелких полостей, количественной внутригрудной лимфаденопатии
- **Figure 1.** CT picture of diffuse decrease in lung tissue density, multiple, small cavities, quantitative intrathoracic lymphadenopathy



A – аксиальная плоскость, режим MPR; B – фронтальная плоскость, режим MPR. MPR (Multi-Planar Reconstruction) – режим многоплоскостной реконструкции
A – axial plane, MPR mode; B – frontal plane, MPR mode. MPR – Multi-Planar Reconstruction mode

и иммуноглобулины M, G (IgM, IgG) к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, IgM к *Cytomegalovirus* показали отрицательные результаты.

В условиях ОАР проводилась терапия преднизолоном 120–250 мг/с и дексаметазоном 8–10 мг/с, антибиотиками и препаратами железа, постоянная кислородотерапия, а также однократная трансфузия эритроцитарной массы. После стабилизации состояния 28.10.2023 г. пациентка была переведена в терапевтическое отделение, потребность в кислородотерапии сохранялась. На контрольной КТ ОГК с контрастным усилением наблюдалось существенное снижение плотности видимых ранее сливных очагов и инфильтратов (рис. 2), центрилобулярная эмфизема легких. При проведении фибробронхоскопии (ФБС) выявлен диффузный бронхит 1-й степени интенсивности воспаления. УЗИ матки и придатков патологии не выявило.

Ревмоскрининг (в т.ч. антитела к нуклеарному антигену, ассоциированному с ревматоидным артритом, антитела к β 2-гликопротеину, суммарные антитела к кардиолипину, антитела к протеиназе-3 (антиPR-3), суммарные антитела к фосфатидилсерину, антитела к негистоновому хромосомному белку Scl-70 (антиScl-70)) выявил изолированное повышение антител к миелопероксидазе (антиМПО) IgG – 31,0 МЕ/л (положительный результат при значении более 20).

После завершения обследования и улучшения состояния пациентка была направлена и госпитализирована 08.12.2022 г. в другой стационар для морфологической верификации изменений в легких. На данном этапе по динамике КТ-картины в сравнении с предыдущими исследованиями отмечалась существенная регрессия инфильтративных изменений в легочной ткани (рис. 3).

Показатели общего клинического и биохимического анализа крови, мочи, общих IgA, IgM, IgG, IgE, а также контрольное исследование антинуклеарного фактора (HEp-2), антиScl-70, антиPR-3, антиМПО были в пределах референсных значений.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выявило нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу легкой степени тяжести: жизненная емкость легких 71% от долж., форсированная жизненная емкость легких 76% от долж., объем форсированного выдоха 75% от долж., индекс Тиффно 84,8%, общая емкость легких (ОЕЛ) 77% от долж., остаточный объем легких (ООЛ) 88% от долж., ООЛ/ОЕЛ 113%, резервный объем выдоха 76% от долж. Диффузионная способность легких составила (DL_{CO}) 78% от долж., альвеолярный объем (V_a) – 70% от долж., DL_{CO}/V_a – 114%.

Пациентке проведена диагностическая ФБС; выполнена трансбронхиальная криобиопсия левого легкого из 2-го и 6-го сегментов, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – из 6-го сегмента левого легкого, получена геморрагическая жидкость.

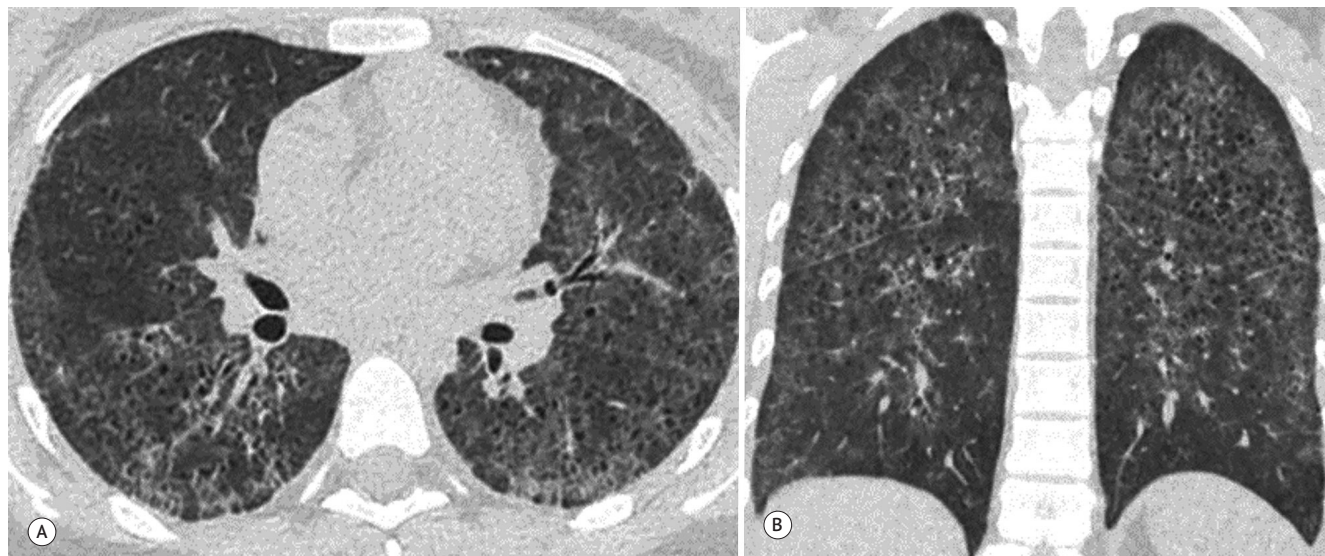
Цитологический анализ БАЛ: цитоз – $2,60 \times 10^6$ /мл, альвеолярные макрофаги – 91%, лимфоциты – 7%, нейтрофилы – 1%, эозинофилы – 1%; кислотоустойчивые микобактерии – не обнаружены; в окрашенном препарате фон – эритроциты.

При гистологическом исследовании в просветах альвеол были выявлены сидерофаги, местами – многоядерные клетки с кристаллоидными включениями холестерина; в стенках единичных бронхиол имели место фибробластические фокусы. Были также обнаружены гипертрофия мышечной оболочки части терминальных бронхиол, лимфогистиоцитарная инфильтрация в стенках терминальных бронхиол. Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют в пользу хронического бронхолита и альвеоло-геморрагического синдрома (рис. 4).

С учетом выявленных клинических данных, лабораторно-инструментальных данных, гистологической картины образцов легких у пациентки диагностирована «болезнь Вейперов» (EVALI).

● **Рисунок 2.** КТ-картина уменьшения интенсивности очагов и инфильтративных изменений с сохранением мелких тонкостенных полостей

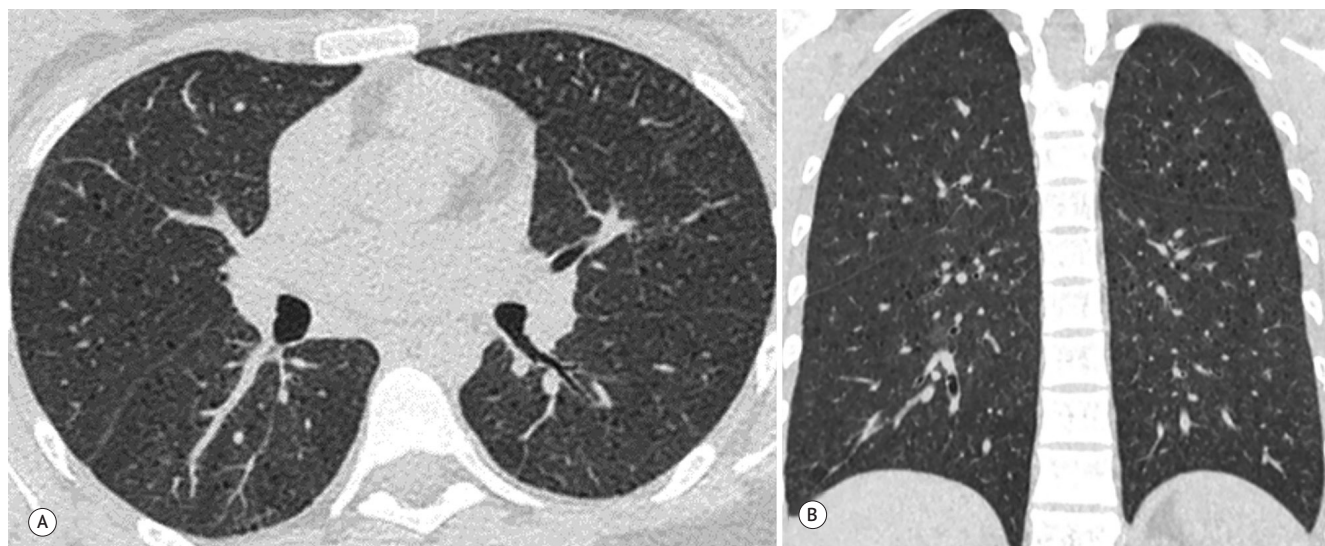
● **Figure 2.** CT picture of decreased intensity of foci and infiltrative changes, with preservation of small, thin-walled cavities



A – аксиальная плоскость, режим MPR; B – фронтальная плоскость, режим MPR. MPR (Multi-Planar Reconstruction) – режим многоплоскостной реконструкции
A – axial plane, MPR mode; B – frontal plane, MPR mode. MPR – Multi-Planar Reconstruction mode

● **Рисунок 3.** КТ-картина полного разрешения инфильтрации и очагов в обоих легких, внутригрудной лимфаденопатии, центрилобулярной эмфиземы легких

● **Figure 3.** CT picture of complete resolution of infiltration and foci in both lungs, intrathoracic lymphadenopathy, centrilobular pulmonary emphysema



A – аксиальная плоскость, режим MPR; B – фронтальная плоскость, режим MPR. MPR (Multi-Planar Reconstruction) – режим многоплоскостной реконструкции
A – axial plane, MPR mode; B – frontal plane, MPR mode. MPR – Multi-Planar Reconstruction mode

Морфологическое заключение соответствует длительному (хронический бронхит, центрилобулярная эмфизема, гиперчувствительный пневмонит) и острому (диффузное альвеолярное кровоизлияние) повреждению легких, ассоциированному с вейпингом (EVALI).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка 15 лет, ИМТ 24,1 кг/м², с жалобами на редкий кашель, снижение толерантности к физическим нагрузкам, госпитализирована в стационар.

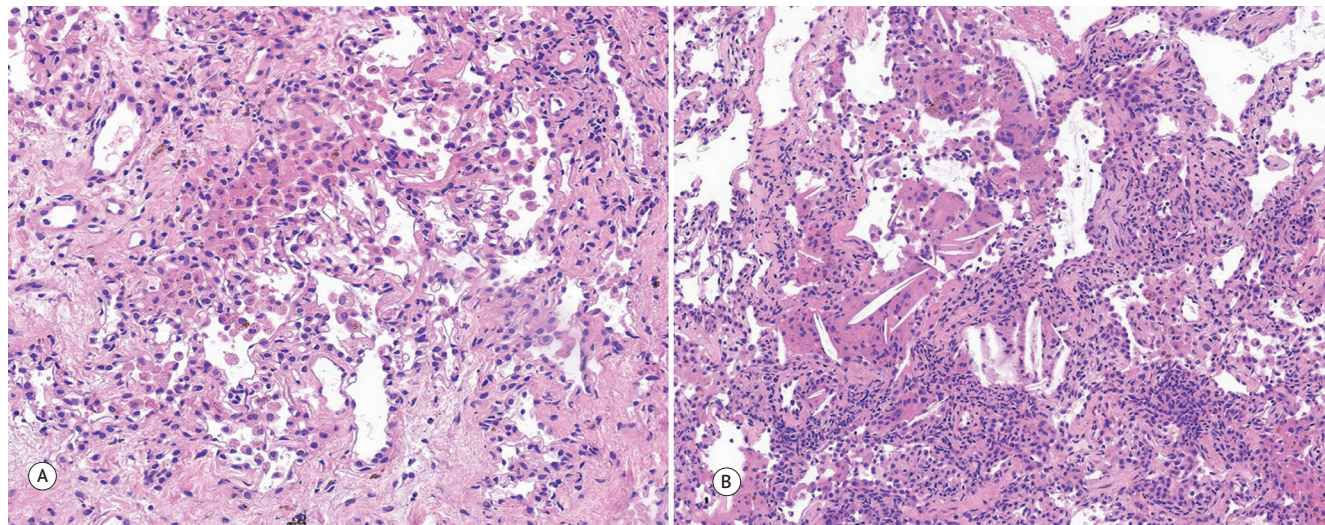
Из анамнеза заболевания известно, что в конце июля 2022 г. проходила стационарное лечение в педиат-

рическом отделении с диагнозом «пневмония легкой степени, рецидив простого герпеса, анемия 1-й степени»; выписана с рекомендациями приема препаратов железа.

В августе 2022 г. были эпизоды повышения температуры тела до 38,5 °С, проходящие спонтанно без приема антипиретиков. В крови выявлены высокие титры IgG к SARS-CoV2 4964 BAU/ml, отмечены в динамике колебания других показателей (гемоглобин 82–92 г/л, лейкоциты 8,3–11,8 × 10⁹/л, тромбоциты 610–674 × 10⁹/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 66–99 мм/ч; СРБ 118,6–170 мг/л). Выявленные изменения (двусторонние интерстициальные изменения) на КТ ОГК расценены в рамках вирусной инфекции COVID-19

● **Рисунок 4.** Морфологическое исследование криобиоптата 2-го и 6-го сегментов левого легкого, окраска гематоксилином и эозином

● **Figure 4.** Morphological examination of the cryobiopsy of 2nd and 6th segments of the left lung, stained with hematoxylin and eosin



A – скопление сидерофагов; B – скопление гигантских многоядерных клеток с кристаллоидными включениями холестерина в просветах альвеол
A – accumulation of siderophages; B – accumulation of giant multinucleated cells with crystalloid inclusions of cholesterol in the lumen of the alveoli

с объемом поражения до 10%. С ноября 2022 г. у пациентки вновь отмечались эпизоды субфебрильной температуры (максимально до 37,8 °С), с декабря 2022 г. присоединились приступообразный кашель с отхождением слизистой мокроты, нарушение менструального цикла (менструация трижды за один месяц). В декабре 2022 г. проведена биопсия костного мозга. В миелограмме количество бластных клеток было в пределах нормы; немного расширен нейтрофильный росток с увеличением зрелых клеток и скорости их созревания; отмечалось увеличение количества моноцитов и лимфоцитов, резкое сужение эритроцитарного ростка; мегакарициты в достаточном количестве были представлены зрелыми клетками. После консультации с онкологами и гематологами данных за онкологическое заболевание крови не получено.

Ревмоскрининг (ревматоидный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к односпиральной ДНК, компонент комплемента C3, C4, HEp-2, антитела к гладкой мускулатуре, антитела к цитоплазме нейтрофилов, тест Кумбса прямой, уровень общих IgM, IgG) не выявил патологии. Антитела IgG к аскаридам, IgG к цитомегаловирусу, IgG к вирусу Эпштейна – Барр, IgG к вирусу простого герпеса 6-го типа не обнаружены. Выявлены положительные антитела IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа. Сывороточное железо было снижено до 3,65 ммоль/л; общая железосвязывающая способность сыворотки составила 42,25 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность сыворотки – 38,64 мкмоль/л, ферритин – 396 мкг/л. Гормональный профиль щитовидной железы (свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе) в целом был в пределах референсных значений; отмечалось только минимальное изолированное повышение свободного тироксина (15,3 пмоль/л, норма до 14 пмоль/л).

В анализах крови сохранялись сниженные значения гемоглобина (86 г/л), тромбоцитоз ($634 \times 10^9/\text{л}$),

повышение СОЭ (99 мм/ч) и СРБ (120 мг/л). По результатам обследования осмотрена ревматологом, фтизиатром, данных за ревматологическую патологию и туберкулезный процесс не получено.

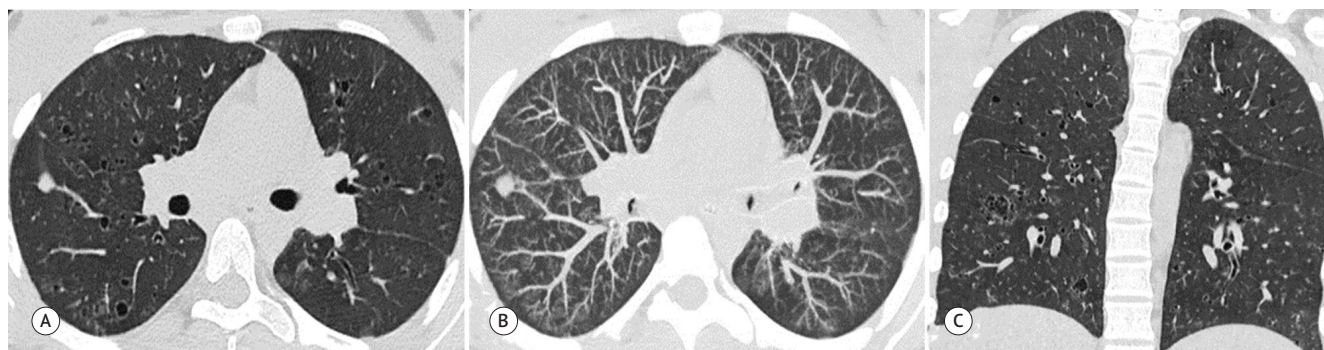
С января 2023 г. у пациентки появились жалобы на одышку при физической нагрузке, ежедневный кашель, общую слабость, эпизоды повышения температуры тела до 37,8 °С сохранялись. В начале апреля 2023 г. перенесла ветряную оспу. С конца апреля 2023 г. пациентка стала отмечать усиление кашля с отхождением слизистой мокроты, одышку при минимальной физической нагрузке, сердцебиение (ЧСС до 130/мин), снижение массы тела на 8 кг за 4 мес. В лабораторных анализах в динамике сохранялись сниженные значения гемоглобина – 99 г/л, тромбоцитоз – $599 \times 10^9/\text{л}$, повышенные значения СОЭ 36 мм/ч, СРБ – 93,7 мг/л. Антитела к ВИЧ 1, 2, поверхностному антигену вирусного гепатита В (HBsAg), к вирусу гепатита С (anti-HCV), IgG *Bordetella pertussis* не обнаружены. В мае 2023 г. на КТ ОГК определялись множественные сливающиеся диффузные зоны повышенной плотности по типу матового стекла; множественные тонкостенные полости с максимальным размером до 10 мм; центрилобулярные узелки преимущественно в нижних отделах легких; визуализировались овальные мягкотканые образования, в 6-м сегменте правого легкого диаметром до 10,4 мм, в 8-м сегменте левого легкого – до 7,7 мм; внутригрудная лимфаденопатия (лимфатические узлы 2–3-й групп с обеих сторон до 12 мм, 4–6-й групп – до 16 мм, 10-й группы – до 14 мм).

Пациентка амбулаторно была консультирована пульмонологом, рекомендованная небулайзерная терапия (ингаляционный глюкокортикостероид и бронхолитический препарат) была без эффекта.

В связи с развитием дыхательной недостаточности (ЧДД 40 в минуту, SpO_2 – 77% на воздухе, в покое, на кислородотерапии 10 л/мин – 92%) пациентка была госпитализирована в ОАР. При сборе анамнеза жизни выяснено,

● **Рисунок 5.** КТ-картина интерстициальных изменений, множественных мелких полостей, очага уплотнения в 6-м сегменте правого легкого

● **Figure 5.** CT picture of interstitial changes, multiple small cavities, thickening in the 6th segment of the right lung



А – аксиальная плоскость, режим MPR; В – аксиальная плоскость, режим MIP; С – фронтальная плоскость, режим MPR. MIP (Maximum Intensity Projection) – режим максимальной интенсивности изображения

A – axial plane, MPR mode; B – axial plane, MIP mode; C – frontal plane, MPR mode. MPR – Multi-Planar Reconstruction mode. MIP – Maximum Intensity Projection mode

что социально-бытовые условия удовлетворительные, домашних животных и птиц, аллергических реакций и сенсibilизации нет. Контакт с инфекционными больными не выявлен. С лета 2021 г. курила электронные сигареты, со слов пациентки, перестала курить с апреля 2023 г.

На очередной КТ ОГК отмечались признаки выраженных интерстициальных изменений легочной паренхимы с наличием множественных кистозных элементов во всех отделах легких, локальный участок уплотнения в 6-м сегменте правого легкого, лимфаденопатия средостения (рис. 5). По данным компьютерной бронхофнографии акустический компонент работы дыхания был в норме во всех частотных диапазонах, однако показатель аномально был мал в низкочастотном диапазоне, что соответствовало отеку ткани; выдох удлиннен, проба с бронхолитиком положительная. Эзофагогастродуоденоскопия выявила признаки кандидоза пищевода I степени, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный умеренно выраженный гастрит, бульбит, дуоденогастральный рефлюкс. Проведены магнитно-резонансная томография головного мозга, диагностическая ректосигмоколоноскопия, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, брюшной аорты и ее ветвей, эхокардиография сердца, ультразвуковое исследование органов гепатопанкреатобилиарной системы, желудка, кишечника, почек; патологии не выявлено.

В лабораторных анализах крови: гемоглобин – 95 г/л, СОЭ – 19 мм/ч, СРБ – 97,8 мг/мл, железо сыворотки крови – 1,9 ммоль/л, повышение аланинаминотрансферазы – 129 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы – 89 ЕД/л. Антитела IgM, IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, антиPR-3, антиМ-ПО не обнаружены.

Проводилась противовоспалительная (дексаметазон 16–8–4 мг/сут), антибактериальная и противогрибковая терапия, кислородотерапия с положительной клинической динамикой (регресс респираторной симптоматики, нормализация SpO₂ – 96% на воздухе, в покое).

Проведен врачебный консилиум в составе врача-пульмонолога, аллерголога, ревматолога; данных за ревматологическую патологию не выявлено; рекомендована биопсия легкого. Выполнена торакоскопическая

атипичная резекция левого легкого. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, продолжалась терапия системными глюкокортикостероидами.

При гистологическом исследовании ткань легкого была на большем протяжении с тонкими межальвеолярными перегородками; местами – умеренно утолщенными за счет лимфоплазмочитарной инфильтрации, местами – с примесью лейкоцитов, пролиферацией альвеолоцитов II типа; в просветах альвеол визуализировалось много макрофагов; респираторные бронхиолы местами сужены, щелевидные, с гипертрофией мышечной оболочки; в части респираторных и терминальных бронхиол – лимфоидная инфильтрация, местами – с примесью значительного числа плазмочитов; единичные мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок. В ткани легкого встречались множественные гигантские многоядерные клетки, в т. ч. с фагоцитированными клетками (аутофагия); единичные бронхиолоэктазы; фибробластические фокусы в стенках единичных бронхиол; подплевральные полости с фиброзными стенками и/или лимфоидной инфильтрацией. Таким образом, у пациентки морфологически верифицирована десквамативная интерстициальная пневмония, фолликулярный бронхиолит, бронхиолоэктазы (рис. 6).

Совокупность всех данных позволила определить у пациентки диагноз «болезнь вейперов» (EVALI). После комплексного лечения пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение пульмонолога в поликлинике по месту жительства.

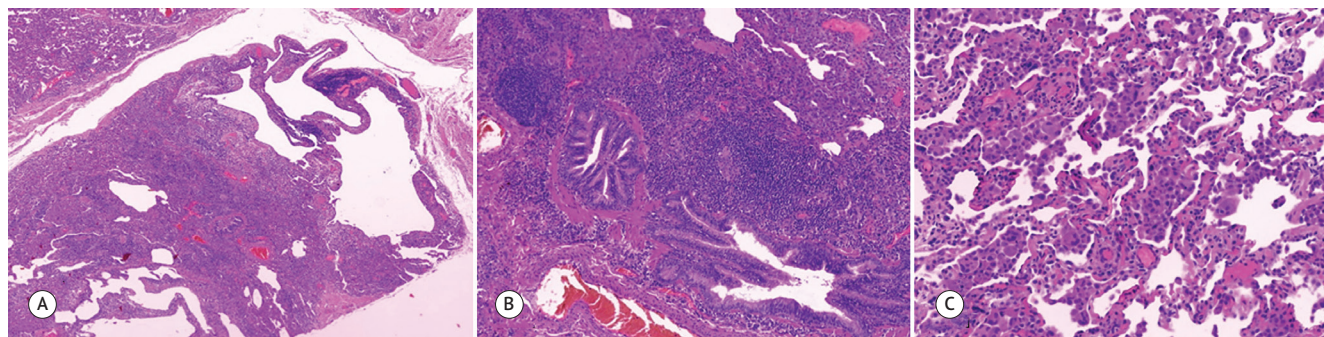
ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные случаи «болезни вейперов» (EVALI) представляют интерес ввиду сложности диагностики и многообразия клинических и рентгенологических проявлений. Это обусловлено разнообразием самих устройств, используемых для вейпинга.

Электронные сигареты – это устройства с батарейным типом питания, предназначенные для доставки аэрозольного никотина в дыхательные пути. Они состоят

● **Рисунок 6.** Морфологическое исследование биоптата левого легкого, окраска гематоксилином и эозином

● **Figure 6.** Morphological study of left lung biopsy specimen, staining with hematoxylin and eosin



А – фолликулярный бронхиолит с образованием кистозных полостей; В – фолликулярный бронхиолит; С – десквамативная интерстициальная пневмония – в просветах альвеол скопление макрофагов, в т. ч. многоядерных
A – follicular bronchiolitis with formation of cystic cavities; B – follicular bronchiolitis; C – desquamative interstitial pneumonia – accumulation of macrophages, including multinucleated ones, in the lumen of alveoli

из батареи, нагревательного элемента и жидкого раствора, который обязательно содержит растворитель (пропиленгликоль или глицерин), подсластители, ароматизаторы и, как правило, никотин [2].

Выделяют несколько классификаций электронных сигарет: 1) по основным активным компонентам нагреваемой жидкости; 2) по поколениям устройств (табл. 1). Первое поколение устройств называется *cig-a-likes* – это одноразовые, не перезаряжаемые, имеющие ограниченный объем жидкости устройства, по размеру и форме напоминающие обычную сигарету [3]. Устройства второго поколения похожи на ручки с более мощной перезаряжаемой батареей с картриджами, которые можно заправлять жидкостью. Электронные сигареты третьего поколения (иногда называемые «модами») многоразовые, более крупные, позволяют пользователю управлять многими функциями, например мощностью устройства, температурой нагрева. Самая последняя версия электронных сигарет – это устройства на основе капсул, имеющие меньшие размеры по сравнению с устройствами предыдущего поколения, могут использовать как одноразовую, так и многоразовую капсулу, содержащую нагревательный элемент и жидкость, которая часто имеет более высокую концентрацию никотина, чем другие электронные сигареты. Общей особенностью устройств четвертого поколения является используемая жидкость – это раствор с более низким

● **Таблица 1.** Классификация электронных сигарет по основным активным веществам нагреваемой жидкости

● **Table 1.** Classification of e-cigarettes according to the main active ingredients of the heated liquid

Основные виды	Активное вещество
I. Никотиновые электронные сигареты	Содержат никотин табачного происхождения или синтетический никотин
II. Электронные сигареты с каннабиноидами	Содержат в своем составе каннабиноиды
III. Другие электронные сигареты	Содержат другие активные ингредиенты: мелатонин, витамины, кофеин, эфирные масла и т. д.

уровнем pH, состоящий из никотина, конъюгированного со слабым основанием (называемым солью никотина), который быстрее проникает в кровь [4, 5].

Несмотря на продолжающиеся исследования, точная причина(ы) и механизм(ы) EVALI остаются неясными.

Исследования вейп-аэрозолей позволили предположить наличие многочисленных провоспалительных эффектов на дыхательную систему. Было установлено, что они вызывают окислительный стресс в эпителиальных клетках легких [5], повреждение ДНК с нарушением ее восстановления, что соответствует потенциальному канцерогенному эффекту [6, 7].

По данным С. Matthew, хроническое вдыхание аэрозоля, образующегося при нагревании основных жидких компонентов электронных сигарет, таких как пропиленгликоль и растительный глицерин, может приводить к снижению иммунного статуса легких [8].

Ацетат витамина Е является распространенной добавкой к жидкостям для электронных сигарет, содержащих тетрагидроканнабинол или каннабидиол. Окончательный механизм, посредством которого ацетат витамина Е может повреждать легкие, неясен, однако исследования показывают, что он нарушает функционирование легочного сурфактанта. Наличие именно этого вещества в жидкости для электронных сигарет связывают со вспышкой EVALI в 2019–2020 гг. в США [9].

Сами механические устройства электронных сигарет могут вызывать травмы и ожоги в результате взрыва литиевых батарей [10].

Термин EVALI впервые появился в 2019 г. в Штатах, где было зарегистрировано 2 807 случаев острого повреждения легких в результате использования электронных сигарет, в т. ч. 68 смертей [11, 12]. В том же году центры США по контролю и профилактике заболеваний опубликовали критерии подтвержденного и вероятного диагноза EVALI [1]. Подтвержденный случай включает наличие инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки или КТ, которые возникают в течение 90 дней после употребления электронных сигарет, с учетом отсутствия альтернативной причины их возникновения после медицинского обследования. При вероятном диагнозе EVALI минимальные критерии инфекционной диагностики

соблюдены не полностью или выявлены положительные результаты тестов на инфекционные агенты, которые, по мнению лечащего врача, не объясняют выявленные изменения в легких (*табл. 2*).

По данным E. Lauga, начало EVALI носит острый или подострый характер, признаки заболевания могут появиться в течение как нескольких часов-дней, так и нескольких недель и даже месяцев [13, 14]. Основными клиническими симптомами были одышка, кашель, боль в груди, тахикардия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, лихорадка и общая слабость [15]. M. Cano Aguirre и C. Reynolds [16, 17] наблюдали случаи, когда ведущей жалобой пациента было кровохарканье. Большинство пациентов нуждались в стационарном лечении, 25% больных лечились в ОАР [18].

Результаты лабораторной диагностики обычно определяли лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение СОЭ, СРБ и печеночных трансаминаз [13, 18].

Рентгенологическая картина при EVALI неспецифична. Описаны различные варианты поражения легких, такие как организуемая пневмония, диффузное альвеолярное повреждение, острая эозинофильная пневмония, диффузное альвеолярное кровоизлияние, гиперчувствительный пневмонит, экзогенная липоидная пневмония и гигантоклеточная интерстициальная пневмония [19, 20]. По данным E. Meghan, наиболее часто встречающимся паттерном повреждения легких, наблюдаемым при EVALI, являлась организуемая пневмония [1].

Для постановки диагноза биопсия легких раньше не требовалась, поэтому сведения о морфологических особенностях болезни отставали от клинико-рентгенологических данных. Гистопатологические исследования

свидетельствовали об остром повреждении легких, включая острый фибринозный пневмонит, диффузное альвеолярное повреждение, организуемую пневмонию, респираторный бронхиолит [1, 14, 21]. Специфических гистологических признаков вейпинга выявлено не было, однако Y. Butt et al. в большинстве морфологических препаратах обнаруживали пенистые макрофаги и чрезмерную вакуолизацию альвеолоцитов, что, по мнению авторов, может стать полезной диагностической подсказкой при соответствующей клинико-анамнестической картине [21]. S. Mukhopadhyay et al. описали случай смешанной гистологической картины острого повреждения легких, сочетающий организуемую пневмонию и диффузное альвеолярное повреждение [22].

Решающее значение для клинического ведения пациентов с EVALI имеет прекращение употребления электронных сигарет. В целом лечение при развитии дыхательной недостаточности включает кислородотерапию, неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких, реже экстракорпоральную мембранную оксигенацию [14]. У большинства пациентов с EVALI сообщалось о системном применении глюкокортикостероидов [13, 14]. В зависимости от клинической картины возможно применение антибактериальной терапии, противовирусных препаратов и другой симптоматической терапии [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в первом описанном клиническом случае пациентка соответствовала всем критериям подтвержденного диагноза EVALI. Второй клинический случай соответствовал вероятному диагнозу EVALI ввиду несоблюдения

● **Таблица 2.** Критерии подтвержденных и вероятных случаев EVALI по определению центров США по контролю и профилактике заболеваний

● **Table 2.** Criteria for confirmed and probable cases of EVALI as defined by the US Centers for Disease Control and Prevention

Подтвержденный диагноз:
Использование электронных сигарет в течение 90 дней до появления симптомов;
+
Инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме грудной клетки или на КТ ОГК;
+
Отсутствие респираторной инфекции при первичном обследовании.
Минимальными критериями являются:
1. Отрицательный анализ на COVID-19.
2. Отрицательный результат ПЦР или экспресс-теста на грипп.
3. Другие клинические исследования на респираторные инфекционные заболевания отрицательные (например, антиген крови на атипичных микровозбудителей, культуральное исследование мокроты, БАЛ, оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ).
+
Отсутствие данных в медицинской карте об альтернативных вероятных диагнозах (кардиологический, ревматологический или неопластический процесс)
Вероятный диагноз:
Использование электронных сигарет в течение 90 дней до появления симптомов.
+
Инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме грудной клетки или на КТ грудной клетки.
+
Инфекция выявлена с помощью культурального исследования или ПЦР, но есть подозрения, что эта инфекция не является единственной причиной повреждения легких или минимальные критерии для исключения легочной инфекции не соблюдены.
+
Отсутствие данных в медицинской карте об альтернативных вероятных диагнозах (кардиологический, ревматологический или неопластический процесс)

Примечание. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; КТ – компьютерная томография; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

минимальных критериев исключения легочных инфекций. У пациентки были положительные антитела к SARS-CoV2 и эпизод ветряной оспы. Совокупность данных в обоих случаях позволяет предположить не только острое повреждение легких (диффузное альвеолярное кровоизлияние), но и более отдаленные последствия (гиперчувствительный пневмонит, десквамативная интерстициальная пневмония,

фолликулярный бронхиолит, хронический бронхиолит, бронхиолоэктазы, центрилобулярная эмфизема легких). Необходимо дальнейшие исследования для уточнения природы как острых, так и отдаленных последствий EVALI.



Поступила / Received 30.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024
Принята в печать / Accepted 23.09.2024

Список литературы / References

1. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, Croft DP, Benowitz NL, Cohen AH et al. The E-cigarette or Vaping Product Use – Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions. *AnnalsATS*. 2023;20(1):1–17. Available at: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1513/AnnalsATS.202209-796ST>.
2. Banks E, Yazidjoglou A, Brown S, Nguyen M, Martin M, Beckwith K et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust*. 2023;218(6):267–275. <https://doi.org/10.5694/mja2.51890>.
3. Gordon T, Karey E, Rebuli ME, Escobar YNH, Jaspers I, Chen LC. E-Cigarette Toxicology. *Ann Rev Pharm Toxicol*. 2022;62301–322. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-042921-084202>.
4. Voos N, Goniewicz ML, Eissenberg T. What is the nicotine delivery profile of electronic cigarettes? *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16(11):1193–1203. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1665647>.
5. Prochaska JJ, Vogel EA, Benowitz N. Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *Tob Control*. 2022;31(e1):e88–e93. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056367>.
6. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S et al. Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLoS ONE*. 2015;10(2):1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116732>.
7. Leea HW, Parka SH, Weng M, Wanga H, Huang WC, Leporb H et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *PNAS*. 2018;115(7):E1560–E1569. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718185115>.
8. Madison MC, Landers CT, Gu BH, Chang CY, Tung HY, You R et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4290–4304. <https://doi.org/10.1172/JCI128531>.
9. Blount BC, Karwowski MP, Morel-Espinosa M, Rees J, Sosnoff C, Cowan E et al. Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use – Associated Lung Injury – 10 States, August–October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1040–1041. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6845e2>.
10. Jones CD, Ho W, Gunn E, Widdowson D, Bahia H. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. *Burns*. 2018;45(4):763–771. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.015>.
11. Park JA, Crotty Alexander LE, Christiani DC. Vaping and Lung Inflammation and Injury. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:611–629. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-040014>.
12. Marrocco A, Singh D, Christiani DC, Demokritou P. E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Crit Rev Toxicol*. 2022;52(3):188–220. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082918>.
13. Crotty Alexander LE, Ware LB, Calfee CS, Callahan SJ, Eissenberg T, Farver C et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: Developing a research agenda. An NIH workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):795–802. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2332WS>.
14. Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Harii LP. Vaping-related lung injury. *Virchows Arch*. 2021;478(1):81–88. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02943-0>.
15. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – final report. *N Engl J Med*. 2020;382(10):903–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>.
16. Cano Aguirre MDP, Esperanza Barrios A, Martínez Muñoz F, Alonso Viteri S, Muñoz González F, Segoviano Mateo R, Algaba Calderón Á. Hemoptysis induced by vaping. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(7):505–506. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2021.05.006>.
17. Reynolds C, Staples H. Hemoptysis in an adolescent with EVALI. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(11):2875–2876. <https://doi.org/10.1002/ppul.26090>.
18. Abernethy SK, Cirulis MM, Maddock SD, Freeman A, Keenan LM, Pirozzi CS et al. Clinical, Bronchoscopic, and Imaging Findings of e-Cigarette, or Vaping, Product Use – Associated Lung Injury Among Patients Treated at an Academic Medical Center. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2019176. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19176>.
19. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, Mann H, Sechrist JW, Kanne JP. Imaging Findings of Vaping-Associated Lung Injury. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(3):498–505. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22251>.
20. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 2020;294(3):491–505. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192585>.
21. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, Vaszar LT, Swanson KL, Cecchini MJ, et al. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1780–1781. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1913069>.
22. Lung Biopsy Findings in Severe Pulmonary Illness Associated With E-Cigarette Use (Vaping). *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):30–39. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz182>.
23. Jonas A. Impact of vaping on respiratory health. *BMJ*. 2022;378:e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent for the publication of their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Е. Баймаканова, И.П. Белоглазова

Написание текста – Г.Е. Баймаканова, И.Ю. Тараканова, Д.А. Цюкало

Сбор и обработка материала – И.Ю. Тараканова, М.В. Самсонова, И.В. Канеева, Е.Н. Черникова, О.В. Манченко

Обзор литературы – Г.Е. Баймаканова, И.Ю. Тараканова, Д.А. Цюкало

Редактирование – Г.Е. Баймаканова, И.П. Белоглазова, И.Ю. Тараканова, М.В. Самсонова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Е. Баймаканова

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulsara E. Baimakanova, Irina P. Beloglazova

Text development – Gulsara E. Baimakanova, Irina Yu. Tarakanova, Dmitrii A. Tsiukalo

Collection and processing of material – Irina Yu. Tarakanova, Maria V. Samsonova, Irina V. Kaneeva, Ekaterina N. Chernikova, Oksana V. Manchenko

Literature review – Gulsara E. Baimakanova, Irina Yu. Tarakanova, Dmitrii A. Tsiukalo

Editing – Gulsara E. Baimakanova, Irina P. Beloglazova, Irina Yu. Tarakanova, Maria V. Samsonova

Approval of the final version of the article – Gulsara E. Baimakanova

Информация об авторах:

Баймаканова Гультара Есенгельдиевна, д.м.н., заведующая отделом пульмонологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>; gulsara.bai@mail.ru

Тараканова Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник отдела пульмонологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>; i.tarakanova@mknc.ru

Самсонова Мария Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>; samary@mail.ru

Белоглазова Ирина Павловна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением №4, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2266-1497>; beloglazova.irina@gmail.com

Канеева Ирина Витальевна, врач-терапевт терапевтического отделения №4, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; <https://orcid.org/0009-0009-6410-7126>; irina.kaneeva@mail.ru

Черникова Екатерина Николаевна, врач-эндоскопист отделения оперативной эндоскопии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0009-0009-9783-0193>; e.chernikova@mknc.ru

Манченко Оксана Владимировна, к.м.н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6369-1801>; o-manchenko@ya.ru

Цюкало Дмитрий Андреевич, ординатор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-7812-0889>; dim4090102@yandex.ru

Information about the authors:

Gulsara E. Baimakanova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8198-9313>; gulsara.bai@mail.ru

Irina Yu. Tarakanova, Junior Research Fellow, Pulmonology Department of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>; i.tarakanova@mknc.ru

Maria V. Samsonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>; samary@mail.ru

Irina P. Beloglazova, Cand. Sci. (Med.), Head of Therapeutic Department No. 4, Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of General Therapy, FDPE, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2266-1497>; beloglazova.irina@gmail.com

Irina V. Kaneeva, General Practitioner of Therapeutic Department No. 4, Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6410-7126>; irina.kaneeva@mail.ru

Ekaterina N. Chernikova, Endoscopist of the Operative Endoscopy Department of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9783-0193>; e.chernikova@mknc.ru

Oksana V. Manchenko, Cand. Sci. (Med.), Radiologist of the Radiology Department, Municipal Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6369-1801>; o-manchenko@ya.ru

Dmitrii A. Tsiukalo, Resident, Department of General Internal Medicine of FDPE, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7812-0889>; dim4090102@yandex.ru

Эффективность анти-IL-5R α -терапии у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике

V.B. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, E.K. Belyukov¹, K.A. Zykov^{2,3}, O.P. Kovtun¹, T.S. Lepeshkova¹, O.G. Smolenskaya¹, G.A. Bykova¹, V.I. Troshina¹, A.N. Mineeva¹

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. В настоящее время данных об эффективности и безопасности таргетных препаратов, направленных на T2-воспаление, в реальной практике недостаточно.

Цель. Оценить эффективность бенрализумаба у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике и выявить предикторы положительного ответа на терапию.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов из регистра Свердловской области с неаллергической эозинофильной ($n = 32$) и смешанной ($n = 6$) тяжелой астмой, получавших бенрализумаб. Основными конечными точками выбраны снижение доли пациентов, нуждавшихся в системных глюкокортикостероидах (СГКС), и доля больных с хорошим ответом на терапию по шкале BARS. Также оценивались динамика контроля над астмой (АСТ), объем базисной терапии, частота обострений, вызовы скорой медицинской помощи и госпитализации, ОФВ1 и количество эозинофилов крови, качество жизни по AQLQ, SNOT-22 и ВАШ. Контрольные визиты проводились исходно, через 4 и 12 мес. приема бенрализумаба. Проведен анализ предикторов хорошего ответа на терапию бенрализумабом.

Результаты. За 12 мес. терапии бенрализумабом доля пациентов, нуждавшихся в СГКС, снизилась на 81,8%. По шкале BARS хороший ответ на терапию показали 69,6% пациентов ($n = 16$), удовлетворительный – 21,7% ($n = 5$), недостаточный – 8,7% ($n = 2$). Значимая положительная динамика наблюдалась по уровню контроля, объему терапии (ИГКС, ДДБА, БДБЛ), частоте обострений и госпитализаций, ОФВ1 и количеству эозинофилов крови, опросникам AQLQ, SNOT-22 и ВАШ. У пациентов с недостаточным ответом на бенрализумаб выявлена исходная высокая эозинофилия крови.

Выводы. В реальной клинической практике бенрализумаб улучшает контроль над тяжелой астмой, снижает частоту обострений на фоне отмены СГКС и снижения объема базисной терапии, улучшает функцию дыхания, качество жизни, а также уменьшает назальную симптоматику у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями носа. Возможным предиктором недостаточного ответа на бенрализумаб выявлена исходная высокая эозинофилия (>2330 кл/мкл).

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, бенрализумаб

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Зыков КА, Ковтун ОП, Лепешкова ТС, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Эффективность анти-IL-5R α -терапии у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(20):40–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-499>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of anti-IL-5R α -therapy in patients with T2-inflammatory airway diseases in real clinical practice

Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov¹, Kirill A. Zykov^{2,3}, Olga P. Kovtun¹, Tatiana S. Lepeshkova¹, Olga G. Smolenskaya¹, Galina A. Bykova¹, Viktoriia I. Troshina¹, Alyona N. Mineeva¹

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. There is insufficient data on effectiveness and safety of targeted drugs aimed at T2 inflammation in real-life practice.

Aim. To evaluate benralizumab effectiveness in patients with T2-inflammatory airway diseases in real-life clinical practice and to identify predictors of a positive response to therapy.

Materials and methods. Patients' data from Sverdlovsk region registry with non-allergic eosinophilic ($n = 32$) and mixed ($n = 6$) severe asthma received benralizumab were analyzed. Reduction in proportion of patients requiring systemic GCS and proportion of patients with a good response to therapy according to BARS were the main endpoints. Dynamics in ACT score, basic therapy, asthma exacerbations frequency, emergency calls and hospitalizations, FEV1 and eosinophil blood count, scores in AQLQ, SNOT-22 and VAS were also evaluated. Control visits were conducted at baseline, after 4 and 12 months of benralizumab administration. Analysis of good response predictors to benralizumab was performed.

Results. Over 12 months of benralizumab therapy, the proportion of patients requiring systemic GCS decreased by 81.8%. According to BARS, a good response to therapy was demonstrated by 69.6% of patients ($n = 16$), satisfactory – 21.7% ($n = 5$), and insufficient – 8.7% ($n = 2$). Significant positive dynamics were observed in asthma control level, therapy volume (doses of inhaled GCS, intake of LABA, SABA), frequency of asthma exacerbations and hospitalizations, FEV1 and eosinophil blood count, AQLQ, SNOT-22 and VAS questionnaires. Patients with insufficient response to benralizumab had high initial blood eosinophilia.

Conclusions. In real clinical practice, benralizumab improves asthma control, reduces frequency of asthma exacerbations even in discontinuation of SGCS and reduction of basic therapy, improves lung function, quality of life, and reduces nasal symptoms in patients with concomitant inflammatory nasal diseases. A possible predictor of insufficient response to benralizumab was high initial eosinophilia (>2330 cells/ μ l).

Keywords: severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, benralizumab

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Zykov KA, Kovtun OP, Lepeshkova TS, Smolenskaya OG, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Effectiveness of anti-IL-5R α -therapy in patients with T2-inflammatory airway diseases in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):40–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-499>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эозинофильное воспаление является у 50% больных, страдающих бронхиальной астмой [1], а эозинофильная астма как наиболее распространенный подтип тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) встречается в 80% случаев данного заболевания [2]. Помимо прочего, постепенно возрастающее количество эозинофилов в мокроте и крови свидетельствует о неконтролируемом течении астмы, что вызывает более выраженное снижение функции легких и увеличение частоты обострений [3–5]. Поэтому ТБА на сегодняшний день является серьезным медицинским вызовом, требующим поиска эффективных и безопасных методов лечения.

Бенрализумаб представляет собой препарат афукозилирующих антиэозинофильных моноклональных антител к α -субъединице рецептора интерлейкина-5. Бенрализумаб вызывает прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов за счет усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности – явления, в результате которого натуральные киллеры индуцируют апоптоз эозинофилов [6–8]. Особенность механизма действия бенрализумаба отличает его от прочих генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих непосредственно интерлейкин-5 [9]. Учитывая широкий профиль эффективности бенрализумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой с эозинофильным воспалением [10–12], данный препарат представляет собой перспективное средство для улучшения качества жизни пациентов и снижения частоты обострений заболевания.

В предложенной статье проведена оценка эффективности бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, сопутствующими Т2-воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, в основе которых лежит эозинофильное воспаление, а также определены перспективы использования данного препарата в клинической практике.

Цель – оценить эффективность терапии бенрализумабом у больных с Т2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике и выявить предикторы положительного ответа на терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое исследование эффективности анти-IL-5R α ГИБП в связанных совокупностях без контрольной группы.

Набор пациентов осуществлялся с 2019 г. по декабрь 2023 г., анализ базы данных – в августе 2024 г. В исследование были включены больные территориального регистра ТБА Свердловской области, страдающие неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА, получающие бенрализумаб. Предварительно каждым пациентом было подписано информированное согласие на участие в научной работе. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Критериями не включения в исследование явились возраст младше 18 лет, аллергический фенотип ТБА, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

При включении пациентов в регистр проводилось фенотипирование ТБА. Аллергическому фенотипу соответствовали пациенты с ранним дебютом бронхиальной астмы (БА), клинически значимыми реакциями на аллергены, подтвержденными методами аллергообследования (кожные пробы и специфические IgE). Неаллергический эозинофильный фенотип определялся при позднем дебюте БА, отсутствии доказанных методами аллергообследования значимых реакций на аллергены, эозинофилии периферической крови ≥ 150 кл/мкл, наличии сопутствующих хронического риносинусита с полипами носа (ХРСсПН) +/- гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Смешанный фенотип ТБА включал совокупность доказанной аллергии и эозинофилии крови ≥ 300 кл/мкл. Дополнительными признаками смешанной ТБА были наличие аллергического ринита (АР) и/или ХРСсПН, гиперчувствительности к НПВП.

Бенрализумаб назначался подкожно 30 мг 1 раз в 4 нед. первые 3 инъекции, далее 1 раз в 8 нед.

Оценка эффективности терапии бенрализумабом проводилась в контрольные точки: исходный визит, мес. 4 и мес. 12. Основные показатели эффективности: снижение доли пациентов, нуждающихся в назначении системных глюкокортикостероидов (СГКС), и доля пациентов с хорошим ответом на терапию по шкале BARS (Biologics Asthma Response Score). Расчет баллов по шкале BARS приведен в работе K. Milger et al. [13]. Дополнительно оценивались уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии (дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), прием антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), количество обострений БА и используемых по поводу обострений ресурсов здравоохранения (вызовы СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализации из-за обострений астмы), лабораторно-функциональные показатели (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и количество эозинофилов периферической крови), оценка качества жизни у больных БА по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и у пациентов с назальной патологией по опроснику SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Анализ в подгруппах

Для выявления признаков-предикторов ответа на бенрализумаб проведено сравнение групп пациентов, имевших недостаточный и удовлетворительный + хороший ответ по шкале BARS. Группы сравнивались по возрасту пациентов, возрасту дебюта БА, индексу массы тела (ИМТ), наличию гиперчувствительности к НПВП и сопутствующей назальной патологии (АР, ХРСсПН, хронический риносинусит без полипов носа (ХРСбПН)), ОФВ₁ и количеству эозинофилов периферической крови.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Для сравнения 3 и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в 2 связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении 3 и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% ДИ (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейна – Энскомба.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На декабрь 2023 г. в регистре состояло 38 пациентов, получающих бенрализумаб. В данной группе преобладают женщины (86,8%, $n = 33$). Средний возраст пациентов составил $57,50 \pm 9,29$ года (95% ДИ 54,45–60,55). Неаллергический эозинофильный фенотип ТБА определен у 84,2% пациентов ($n = 32$), смешанный – у 15,8% ($n = 6$). Дебют БА в среднем состоялся в $42,18 \pm 13,96$ лет (95% ДИ 37,60–46,77). У 86,8% пациентов ($n = 33$) выявлены сопутствующие воспалительные заболевания носа. В структуре назальной патологии преобладал ХРСсПН – 57,9% ($n = 22$), ХРСбПН составил 26,3% ($n = 10$), АР – 15,8% ($n = 6$).

Гиперчувствительность к НПВП отмечалась у 42,1% ($n = 16$) пациентов. Среднее количество эозинофилов периферической крови было 927,00 кл/мкл (Q1–Q3: 541,00–1260,00). Значение ОФВ₁ в среднем находилось на уровне $63,92 \pm 24,81\%$ (95% ДИ 52,63–75,22) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой с неаллергическим эозинофильным компонентом, получавших бенрализумаб

● **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma with nonallergic eosinophilic component receiving benralizumab

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	33 (86,8)
Мужчины, n (%)	5 (13,2)
Средний возраст, лет, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$57,50 \pm 9,29$ (54,45–60,55)
Средний возраст дебюта БА, лет, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$42,18 \pm 13,96$ (37,60–46,77)
Неаллергический эозинофильный фенотип ТБА, n (%)	32 (84,2)
Смешанный фенотип ТБА, n (%)	6 (15,8)
ИМТ, kg/m^2 , $M \pm SD$ (95% ДИ)	$28,29 \pm 5,04$ (26,63–29,94)
Наличие АР, n (%)	6 (15,8)
Наличие ХРСсПН, n (%)	22 (57,9)
Наличие ХРСбПН, n (%)	10 (26,3)
Наличие атопического дерматита, n (%)	2 (5,3)
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	16 (42,1)
Общий IgE, МЕ/л, Ме (Q1–Q3)	149,80 (46,17–434,35)
Фадиа топ, РАУ/л, Ме (Q1–Q3)	0,09 (0,03–0,67)
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	927,00 (541,00–1260,00)
ОФВ ₁ , %, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$63,92 \pm 24,81$ (52,63–75,22)

Примечание. ДИ – доверительный интервал, БА – бронхиальная астма, ТБА – тяжелая бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, АР – аллергический ринит, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Из 38 пациентов, получавших бенрализумаб, 24 пациента успели пройти визит мес. 12 к моменту анализа базы данных. Поэтому в анализ «до – после» вошли данные 24 пациентов.

До начала терапии бенрализумабом 12,5% ($n = 3$) пациентов получали СГКС постоянно (средняя доза составила 10 мг по преднизолону), 79,2% ($n = 19$) – курсами, 8,3% ($n = 2$) – не нуждались в назначении СГКС. К 12-му мес. терапии 2 пациента, исходно принимавшие СГКС на постоянной основе, смогли отменить СГКС. Одна пациентка, перенесшая новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, была вынуждена начать прием преднизолона в дозе 10 мг/сут. Доля пациентов, принимавших СГКС курсами при обострениях БА, снизилась за год терапии бенрализумабом с 79,2 ($n = 19$) до 12,5% ($n = 3$). В целом снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС (на постоянной основе и курсами) составило 81,8% (рис. 1).

Через 12 мес. приема бенрализумаба по шкале BARS хороший ответ на терапию показали 69,6% пациентов ($n = 16$), удовлетворительный – 21,7% ($n = 5$), недостаточный – 8,7% ($n = 2$).

Количество баллов по АСТ-тесту увеличилось с 10,50 балла (Q1–Q3: 8,00–15,00) исходно до 21 балла (Q1–Q3: 18,00–24,25) на 4-м мес., до 23 баллов (Q1–Q3: 20,75–24,00) на 12-м мес. терапии ($p < 0,001$) (рис. 2).

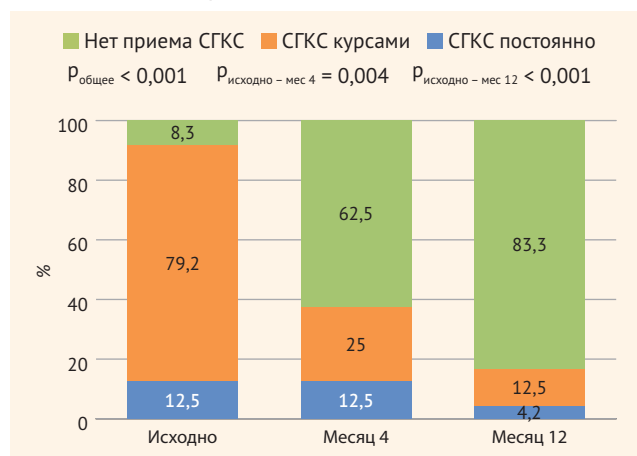
Доля неконтролируемой ТБА статистически значимо уменьшилась с 95,8 исходно до 20,8% на 12-м мес. Доля пациентов, частично и хорошо контролирующей астму, к концу года терапии составила 79,1% ($p < 0,001$) (рис. 3).

Потребность в БДБЛ уже на 4-м мес. снизилась с исходных 22,75 (Q1–Q3: 6,38–37,62) до 2,00 (Q1–Q3: 0,00–9,62) доз на пациента в нед. Через год таргетной терапии потребность в БДБЛ составила 0,00 (Q1–Q3: 0,00–12,25) доз на пациента в нед. ($p < 0,001$) (рис. 4).

Поддержание достигнутого контроля над БА к концу 12-го мес. терапии бенрализумабом сопровождалось снижением объема базисной терапии. Исходно 33,3% ($n = 8$) пациентов получали высокие дозы ИГКС и 66,7%

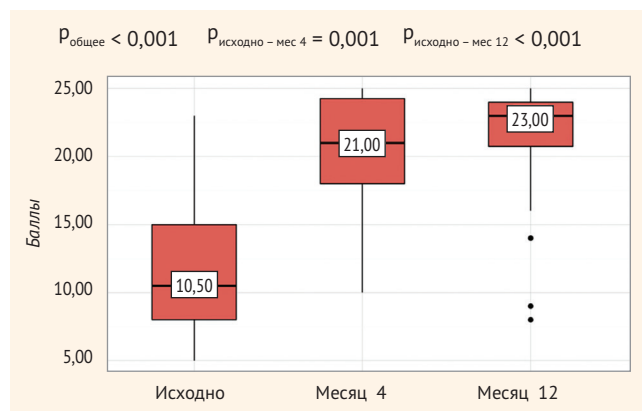
● **Рисунок 1.** Динамика приема системных глюкокортикоидов у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 1.** Dynamics of systemic glucocorticosteroids intake in patients receiving benralizumab



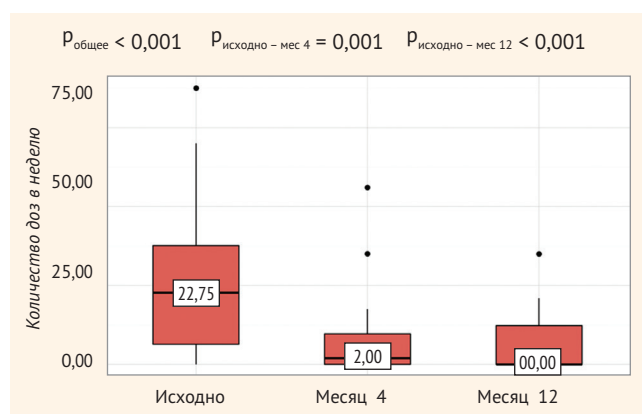
Примечание. СГКС – системные глюкокортикоиды.

- **Рисунок 2.** Динамика количества баллов по опроснику АСТ у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 2.** Dynamics of ACT questionnaire scores in patients receiving benralizumab



Примечание. АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю астмы).

- **Рисунок 4.** Динамика потребности в быстродействующих бронхолитиках у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 4.** Dynamics of reliever demand in patients receiving benralizumab

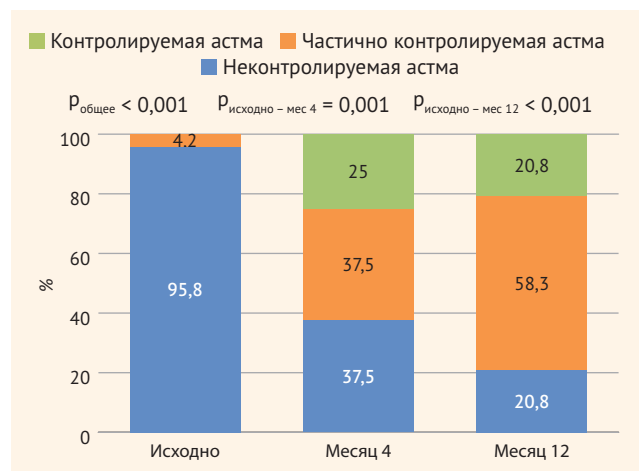


Примечание. АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю астмы).

($n = 16$) – средние. Через год таргетной терапии доля пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС, уменьшилась до 12,5% ($n = 3$), доля получавших средние дозы увеличилась до 75% ($n = 18$) ($p = 0,018$). За 12 мес. 3 пациента (12,5%) смогли перейти на низкие дозы ИГКС ($p_{\text{общее}} = 0,018$) (рис. 5). Доля пациентов, применявших АЛП, снизилась за год терапии бенрализумабом с 37,5 ($n = 9$) до 16,7% ($n = 4$), но без статистической значимости ($p = 0,097$) (рис. 6). Статистически значимое снижение наблюдалось в доле пациентов, испытывающих потребность в ДДАХ ($p = 0,045$). Исходно 41,7% исследуемых ($n = 10$) принимали ДДАХ, однако к 12-му мес. терапии доля пациентов, принимавших ДДАХ, уменьшилась до 16,7% ($n = 4$) (рис. 7).

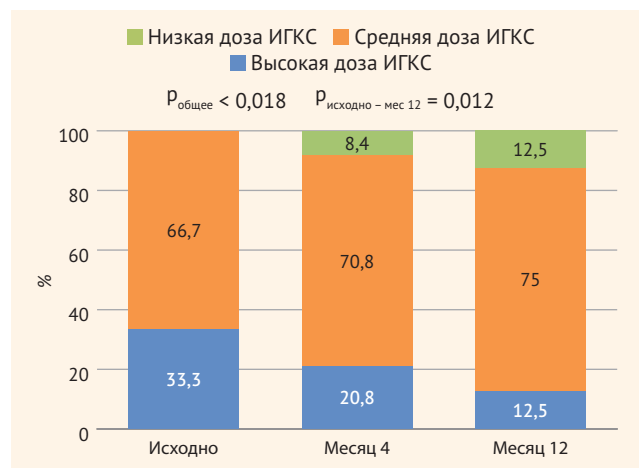
За год терапии бенрализумабом среднее количество обострений БА снизилось исходно с $3,29 \pm 3,92$ (95% ДИ 1,64–4,95) на пациента в год до $0,33 \pm 0,92$ (95% ДИ -0,05–0,72) ($p = 0,002$). Вследствие снижения количества обострений БА сократилось использование ресурсов здравоохранения. За 12 мес. таргетной терапии уменьшилось число вызовов СМП с $0,74 \pm 2,49$ (95% ДИ -0,34–1,82) до $0,13 \pm 0,34$ (95% ДИ -0,02–0,28) ($p = 0,259$) и госпитализаций с $0,67 \pm 0,76$

- **Рисунок 3.** Динамика уровня контроля над тяжелой астмой у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 3.** Dynamics of asthma control level in patients receiving benralizumab



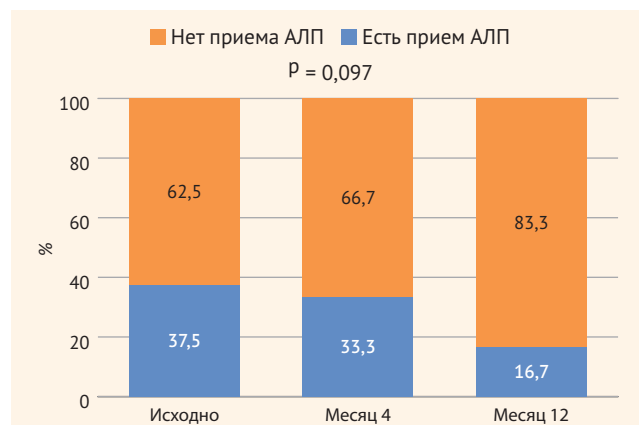
Примечание. СГКС – системные глюкокортикостероиды.

- **Рисунок 5.** Динамика доз ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 5.** Dynamics of inhaled GCS doses in patients receiving benralizumab



Примечание. СГКС – системные глюкокортикостероиды.

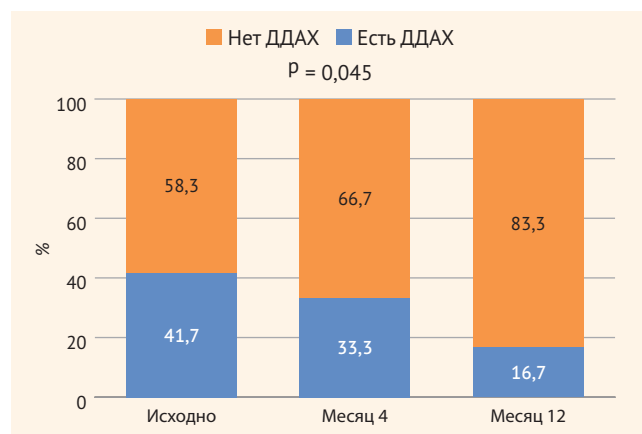
- **Рисунок 6.** Динамика приема антилейкотриенового препарата у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 6.** Dynamics of antileukotriene drugs intake in patients receiving benralizumab



Примечание. АЛП – антилейкотриеновые препараты.

● **Рисунок 7.** Динамика приема длительнодействующего антихолинергического препарата у пациентов, получавших бенрализумаб

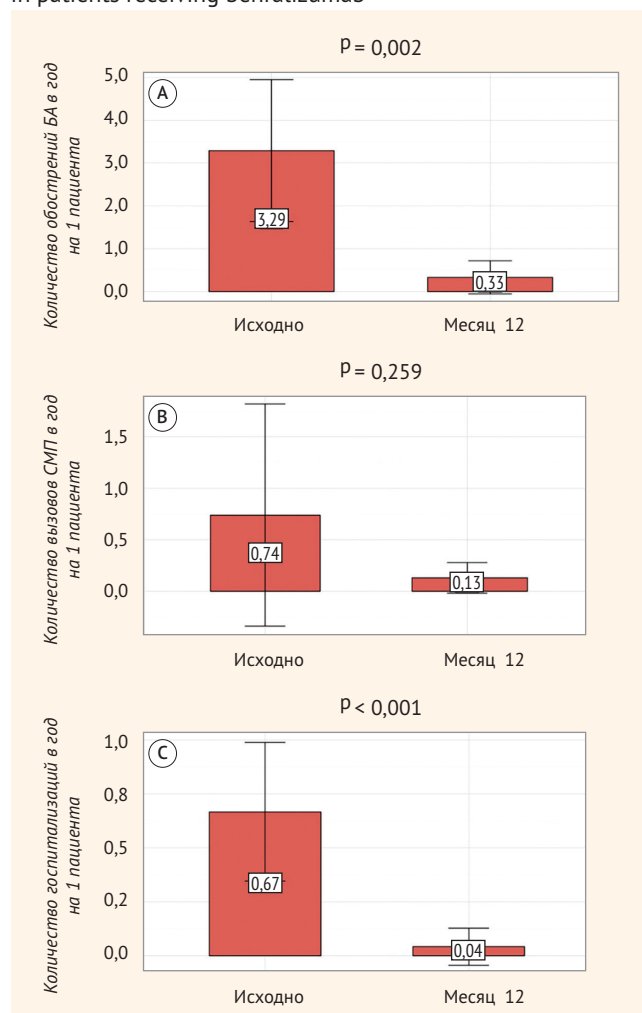
● **Figure 7.** Dynamics of long acting muscarinic antagonist intake in patients receiving benralizumab



Примечания. ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат.

● **Рисунок 8.** Динамика обострений бронхиальной астмы (А), вызовов скорой медицинской помощи (В) и госпитализаций (С) у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 8.** Dynamics of asthma exacerbations (A), emergency calls (B) and hospitalizations (C) due to asthma exacerbations in patients receiving benralizumab



Примечание. БА – бронхиальная астма, СМП – скорая медицинская помощь.

(95% ДИ 0,35–0,99) до $0,04 \pm 0,20$ (95% ДИ -0,04–0,13) ($p < 0,001$) (рис. 8).

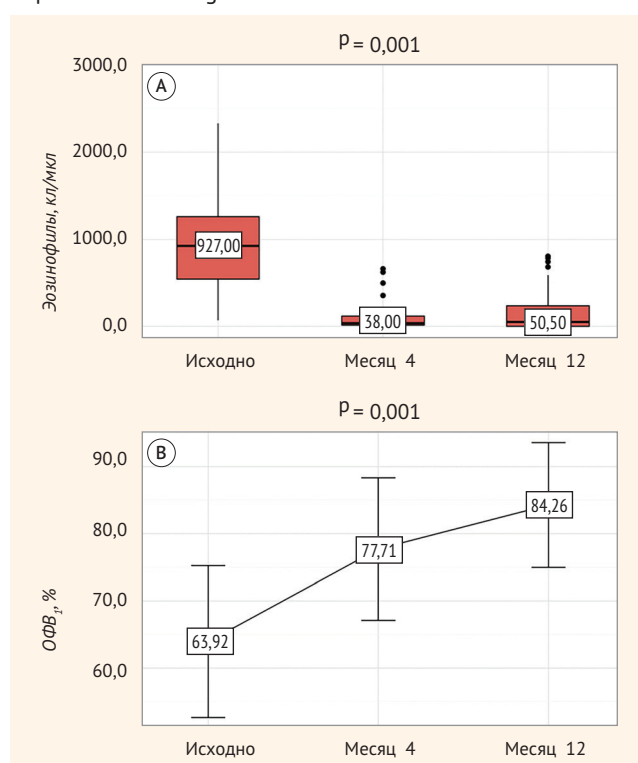
Статистически значимые улучшения наблюдались и по лабораторно-функциональным показателям. Анализ динамики количества эозинофилов в периферической крови позволил выявить снижение с 927,00 (Q1–Q3: 541,00–1260,00) до 38,00 кл/мкл (Q1–Q3: 13,50–117,50) уже на 4-м мес. терапии бенрализумабом, которое держалось на сопоставимом уровне до конца 1-го года терапии ($p < 0,001$). За 12 мес. таргетной терапии зарегистрировано увеличение ОФВ₁ исходно с $63,92 \pm 24,81$ (95% ДИ 52,63–75,22) до $84,26 \pm 20,38\%$ (95% ДИ 74,98–93,54) спустя 1 год от начала приема ГИБП ($p < 0,001$) (рис. 9).

Согласно результатам исследования, качество жизни пациентов по опроснику AQLQ и SNOT-22 за год терапии значительно улучшилось: средняя разница составила 1,94 и 18,06 балла соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Наблюдалось также снижение баллов по ВАШ, но без статистической значимости ($p = 0,098$) (рис. 10).

Проведен анализ возможных предикторов ответа на бенрализумаб. Группа пациентов с недостаточным ответом по шкале BARS сравнивалась с группой пациентов, имевших удовлетворительный и хороший ответ. Из всех рассмотренных показателей статистически значимое различие между группами выявлено по исходному уровню эозинофилов крови (табл. 2). В группе с недостаточным ответом эозинофилов исходно было значительно больше 2740,50 кл/мкл (2535,25–2945,75).

● **Рисунок 9.** Динамика количества эозинофилов периферической крови (А) и ОФВ₁ (В) у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 9.** Dynamics of blood eosinophils level (A) and FEV₁ (B) in patients receiving benralizumab



Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного дыхания за первую секунду.

● **Таблица 2.** Сравнение характеристик групп пациентов с недостаточным и удовлетворительным + хорошим ответом на бенрализумаб по шкале BARS

● **Table 2.** Comparison of characteristics of patients groups with insufficient and fair + good response to benralizumab according to the BARS scale

Показатель		BARS		p
		Недостаточный ответ (n = 2)	Удовлетворительный + хороший ответ (n = 24)	
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)		59,00 (58,50–59,50)	55,00 (51,00–62,00)	0,827
Возраст дебюта БА, Ме (Q1–Q3)		52,00 (51,50–52,50)	46,00 (34,00–52,00)	0,382
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1–Q3)		28,84 (27,64–30,04)	29,32 (24,91–31,53)	0,913
Аллергический ринит, n (%)	Отсутствие	2 (100,0)	19 (90,5)	1,000
	Наличие	0 (0,0)	2 (9,5)	
ХРСсПН, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	10 (47,6)	1,000
	Наличие	1 (50,0)	11 (52,4)	
ХРСбПН, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	15 (71,4)	0,526
	Наличие	1 (50,0)	6 (28,6)	
Гиперчувствительность к НПВП, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	13 (61,9)	1,000
	Наличие	1 (50,0)	8 (38,1)	
Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)		2740,50 (2535,25–2945,75)	851,00 (530,00–1008,00)	0,022*
ОФВ ₁ , %, Ме (Q1–Q3)		55,00 (48,50–61,50)	67,00 (47,00–80,00)	0,512

Примечание. BARS – Biologics Asthma Response Score (шкала ответа на биологическую терапию астмы), БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

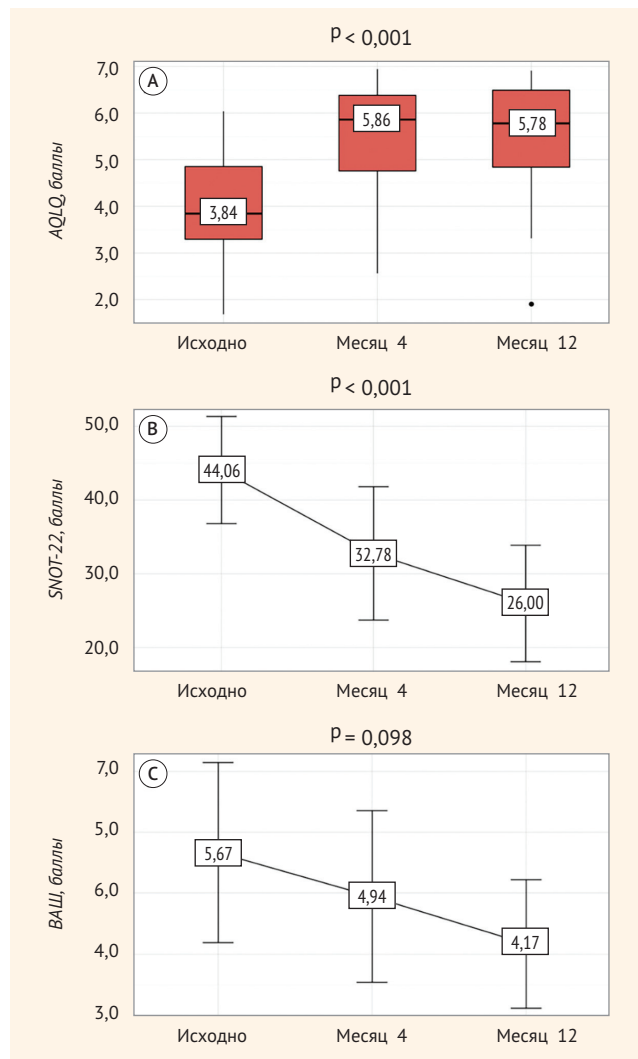
С учетом полученных данных для прогнозирования ответа на бенрализумаб проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic). При оценке зависимости прогноза ответа на бенрализумаб от исходного количества эозинофилов периферической крови с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 11. Площадь под ROC-кривой составила $1,000 \pm 0,000$ с 95% ДИ 1,000–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,022$).

Пороговое значение исходного количества эозинофилов периферической крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2330,000 (рис. 12). Удовлетворительный и хороший ответ на бенрализумаб по шкале BARS прогнозировался при значении исходного количества эозинофилов периферической крови ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 100,0% соответственно (табл. 3).

В группе пациентов с хорошим + удовлетворительным ответом снижение эозинофилов периферической крови

● **Рисунок 10.** Динамика качества жизни по опроснику AQLQ (A), SNOT-22 (B), ВАШ (C) у пациентов, получавших бенрализумаб

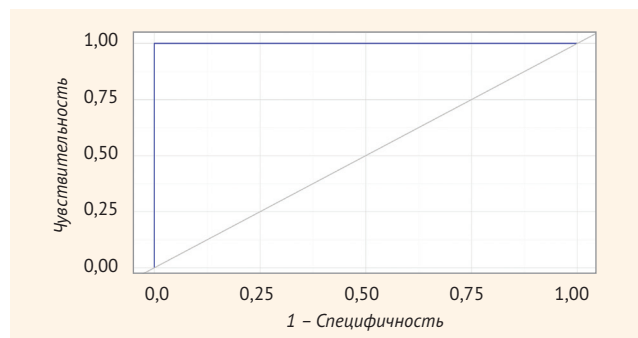
● **Figure 10.** Dynamics of quality of life according to questionnaires AQLQ (A), SNOT-22 (B), VAS (C) in patients receiving benralizumab



Примечание. AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

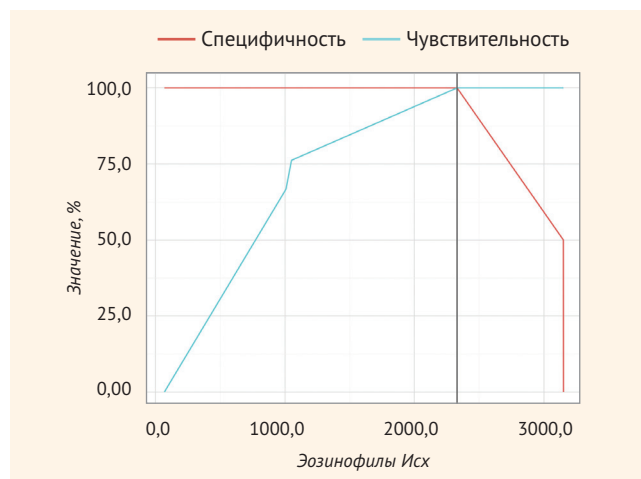
● **Рисунок 11.** ROC-кривая, характеризующая зависимость ответа на бенрализумаб по шкале BARS от исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Figure 11.** ROC-curve characterizing the dependence of the response to benralizumab according to the BARS scale on the initial number of peripheral blood eosinophils



● **Рисунок 12.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Figure 12.** Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the initial number of eosinophils in peripheral blood



за 12 мес. терапии бенрализумабом произошло на 96,6% (с 645,00 [495,00–1029,50] до 22,00 кл/мкл [0,00–83,00]) ($p < 0,001$). В группе с недостаточным ответом наблюдалось снижение эозинофилов на 83,8% (с 2740,50 [2535,25–2945,75] до 443,50 кл/мкл [273,25–613,75]) ($p = 0,135$).

За время наблюдения пациентов в регистре при назначении бенрализумаба из 38 пациентов нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 19 пациентов (50,0%). Наблюдались следующие НЯ: неэффективность терапии ($n = 6$), повышение температуры тела ($n = 5$), сыпь (не волдырного типа) и зуд вне места инъекции ($n = 2$), общая слабость ($n = 2$), артралгии ($n = 2$), миалгии ($n = 2$), головокружение ($n = 2$), повышение артериального давления (АД) ($n = 1$), крапивница ($n = 1$), сонливость ($n = 1$), тошнота ($n = 1$), боль в горле ($n = 1$), боль в животе ($n = 1$). Причинами отмены бенрализумаба были 6 случаев неэффективности терапии (по ТБА $n = 2$, по сопутствующему ХРСсПН $n = 2$, по ТБА + ХРСсПН $n = 2$), 1 случай крапивницы, 1 случай сыпи и зуда вне места инъекции, 1 случай отказа пациента по личным причинам.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы показали эффективность однолетней анти-IL-5 α -терапии бенрализумабом у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной (неаллергической эозинофильной + аллергической) ТБА в реальной клинической практике.

Половозрастной состав нашей группы пациентов (женщины составили 86,8%, средний возраст $57,50 \pm 9,29$ года (95% ДИ 54,45–60,55)), получавших бенрализумаб, соответствует общемировой практике. Как в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), так и в исследованиях реальной клинической практики преобладают женщины от 58 до 84,6%, средний возраст пациентов 45,3–63,8 года [14–21]. Возраст дебюта БА в исследованиях может колебаться от 36,1 [19] до 61,3 лет [17].

● **Таблица 3.** Пороговые значения исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Table 3.** Threshold values of the initial number of eosinophils in peripheral blood

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
3151,00	100,0	50,0	95,5	100,0
2330,00	100,0	100,0	100,0	100,0
1051,00	76,2	100,0	100,0	28,6
1008,00	66,7	100,0	100,0	22,2

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

Более молодой возраст дебюта астмы у пациентов скорее всего связан с включением пациентов с аллергическим компонентом. Так, например, в исследовании ZEPHYR средний возраст пациентов составил 45,3 года и у 77,5% пациентов был сопутствующий аллергический ринит [15]. В исследовании, проведенном М. Basagana et al., средний возраст пациентов и средний возраст дебюта БА в группе бенрализумаба составили 63,8 и 61,3 года соответственно, а сопутствующие аллергические состояния составляли небольшой процент случаев (пищевая аллергия и атопический дерматит по 4,2%) и уровень исходного общего IgE был значимо ниже (329 кЕ/л), чем в группе омализумаба (713 кЕ/л) [17].

За 12 мес. терапии мы получили снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС, на 81,8%. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данными других авторов. Так, снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС до начала терапии бенрализумабом, наблюдалось в работе С. Pelaia et al. с 72 до 20% [18] и в работе В. Spasato et al. с 71,6 до 23,2% [19]. В метаанализе РКИ анти-IL5 препараты (меполизумаб и бенрализумаб), а также анти-IL4R препарат (дупилумаб) продемонстрировали значимое снижение дозы оральных ГКС по сравнению с плацебо (ОШ для бенрализумаба 4,12 (95% ДИ 2,22–7,64), для дупилумаба 3,25 (95% ДИ 1,90–5,55), для меполизумаба 2,39 (95% ДИ 1,25–4,57) с сохранением контроля над астмой. При этом эффект у анти-IL5 препаратов зависел от уровня эозинофилов крови, а у дупилумаба от уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [22].

Кроме уменьшения потребности в СГКС, мы наблюдали снижение суточных доз ИГКС и использования ДДАХ. И на фоне снижения объема терапии улучшался контроль (доля пациентов с контролируемой и частично контролируемой астмой увеличилась на 94,7%) и снижалось количество обострений (на 90,0%). В РКИ SIROCCO и CALIMA снижение частоты обострений наблюдалось на 51 и 28% по сравнению с плацебо [14, 23], в крупных исследованиях реальной клинической практики XALOC-1 и ZEPHYR снижение составило 82,7 и 55% [15, 16].

За 1 год терапии бенрализумабом мы наблюдали значимое улучшение функции дыхания – ОФВ₁ увеличился на 24,1% (с $63,92 \pm 24,81\%$ (95% ДИ 52,63–75,22) до $84,26 \pm 20,38\%$ (95% ДИ 74,98–93,54)) и достиг референсных значений. Похожие изменения были

опубликованы как зарубежными (динамика ОФВ_1 за 19 мес. лечения бенрализумабом $74,1\% \rightarrow 87,9\%$) [19], так и отечественными авторами (динамика пиковой скорости выдоха (ПСВ) за 12 мес. терапии $57,1\% \rightarrow 83,2\%$) [21].

В нашем исследовании только у 5 пациентов (13,2%) не было сопутствующей назальной патологии. Среди хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух преобладал ХРСсПН (57,9%, $n = 22$). За 12 мес. терапии пациенты отметили уменьшение назальной симптоматики, что отразилось в снижении баллов по опросникам SNOT-22 и ВАШ. У бенрализумаба нет в показаниях заболеваний носа и околоносовых пазух, но РКИ и исследования реальной клинической практики у пациентов как с изолированным ХРСсПН, так и у больных ТБА и сопутствующими ХРСсПН показали, что бенрализумаб значительно уменьшал размер носовых полипов, улучшал показатели заложенности носа и усилил обоняние по сравнению с плацебо [24–26]. Препарат был особенно эффективен у пациентов с тяжелой формой ХРСсПН, которые ранее перенесли операцию или использовали системные кортикостероиды [25]. Эффективность бенрализумаба может зависеть от таких факторов, как сопутствующая астма, количество предыдущих операций по удалению носовых полипов и исходный уровень эозинофилов в крови [25]. Примечательно, что бенрализумаб продемонстрировал повышенную клиническую эффективность у пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой, у которых также были носовые полипы [27].

Некоторые исследователи пытались выявить предикторы хорошего ответа на терапию бенрализумабом. В исследовании XALOC-1 ($n = 1002$) пациенты считались ответившими на терапию при уменьшении частоты обострений на 50% и более, при уменьшении дозы пероральных ГКС на 50% и более, улучшении контроля (снижение баллов в тесте ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) на 0,5 балла и более или повышение баллов в тесте АСТ на 3 балла и более) или увеличении ОФВ_1 на 100 мл и более по сравнению с исходным. Ответившие на терапию пациенты (88,7%) имели исходно больше обострений, более высокий уровень эозинофилов периферической крови, низкую дозу СГКС, предыдущий опыт биологической терапии, ХПРС, отрицательный атопический статус и не имели сопутствующей легочной патологии (аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), эозинофильной пневмонией) [16].

В испанском исследовании за полный ответ на таргетную терапию было принято отсутствие обострений или использования оральных ГКС на постоянной основе с дополнением в виде АСТ > 20 баллов или $\text{ОФВ}_1 > 80\%$. В исследовании принимали участие пациенты, получавшие омализумаб ($n = 44$), меполизумаб ($n = 21$) и бенрализумаб ($n = 22$). За 12 мес. терапии 27,2% пациентов соответствовали критериям полного ответа, в конце периода наблюдения (в среднем 55 мес.) 35,3% пациентов имели полный ответ. В группе бенрализумаба полный ответ был ассоциирован с меньшим количеством обострений до начала терапии. В целом основной причиной отсутствия полного ответа было сохранение обструктивного паттерна воздушного потока [17].

В исследовании, проведенном E. Martinez-Moragon et al. также в Испании, оценивали достижение ремиссии через 12 мес. терапии бенрализумабом. За ремиссию считали отсутствие обострений, использования СГКС, хороший контроль и нормальную функцию дыхания. Из 139 пациентов, получавших бенрализумаб, 44,1% больных достигли ремиссии. Исходный $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ увеличивал шансы достичь ремиссии БА в 9,7 раза [20].

Стоит отметить, что для оценки ответа на таргетную терапию чаще всего используются такие показатели, как потребность в СГКС, наличие обострений БА, контроль над астмой и функция дыхания (ОФВ_1). Но разные подходы к оценке этих показателей приводят к достаточно большому разбросу показателей ответа и сложности в сравнении результатов. Мы использовали для оценки ответа на терапию шкалу BARS, разработанную K. Milger et al. [13] и получили через год лечения бенрализумабом хороший ответ у 69,6% пациентов. При сравнении группы пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом с группой больных, имеющих недостаточный ответ на бенрализумаб, мы выявили предиктор ответа на бенрализумаб – исходное количество эозинофилов крови. При этом высокая эозинофилия (> 2330 кл/мкл) оказалась фактором риска недостаточного ответа на терапию бенрализумабом. При анализе литературы мы не встретили данных о верхней границе эозинофилов при терапии анти-IL5 препаратами. Большинство исследований говорят о нижней границе количества эозинофилов крови в 300 и 100 кл/мкл для эффективности анти-IL5 препаратов [14, 23, 28]. В нашем исследовании мы получили верхнюю границу – у двух больных с исходными значениями эозинофилов 2330 и 3151 кл/мкл терапия бенрализумабом имела недостаточный ответ. Снижение количества эозинофилов на фоне бенрализумаба в группе с недостаточным ответом не достигло физиологических значений в абсолютных значениях, хотя и составило 83,8%. Малое количество пациентов в группе с неэффективной терапией не позволяет распространять выводы на всю популяцию больных ТБА. Но все-таки заставляет задуматься о наличии верхней границы эозинофилии периферической крови, выше которой анти-IL5 препараты могут быть неэффективны. Эксперты GINA (Global Initiative for Asthma) рекомендуют при исходной эозинофилии > 1500 кл/мкл дообследовать пациентов для исключения ЭГПА. Пациенты в нашем исследовании были дообследованы, эозинофильная патология, помимо астмы, была исключена.

Ограничения исследования связаны с отсутствием предварительного расчета объема выборки и рандомизации, небольшим количеством наблюдений, что не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию больных ТБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в реальной клинической практике бенрализумаб улучшает контроль над тяжелой бронхиальной астмой и снижает частоту обострений на фоне

отмены СГКС и снижения объема стандартной базисной терапии, улучшает функцию внешнего дыхания, качество жизни пациентов, а также уменьшает назальную симптоматику у пациентов с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Результаты исследования

свидетельствуют о наличии верхней границы эозинофилии (>2330 кл/мкл), при которой возможен недостаточный ответ на бенрализумаб.



Поступила / Received 02.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2024
Принята в печать / Accepted 22.10.2024

Список литературы / References

- Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:623–632. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.09.003>.
- Perez-de-Llano L, Tran T, Al-ahmad M, Alacqua M, Bulathsinhala L, Busby J et al. Characterization of eosinophilic and non-eosinophilic severe asthma phenotypes and proportion of patients with these phenotypes in the International Severe Asthma Registry (ISAR). *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(C21):1–2. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.MeetingAbstracts.A4525>.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12. <https://doi.org/10.2147/jaa.s97973>.
- Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005748. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005748>.
- Belda J, Parameswaran K, Lemiére C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J*. 2006;13(3):129–133. <https://doi.org/10.1155/2006/189127>.
- Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344–1353.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>.
- Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>.
- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:58. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-58>.
- Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2016;9:71–81. <https://doi.org/10.2147/jaa.s78049>.
- Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1237–1244.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.005>.
- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879–890. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70201-2).
- Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. 2023;77(4):220–232. <https://doi.org/10.1055/a-2014-4350>.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31322-8).
- Chung Y, Katial R, Mu F, Cook EE, Young J, Yang D et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(6):669–676.e6.
- Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, Tran TN, Cohen D, Shih VH et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301521. <https://doi.org/10.1183/13993003.01521-2023>.
- Basagaña M, Martínez-Rivera C, Padró C, García-Olivé I, Martínez-Colls M, Navarro J et al. Clinical characteristics of complete responders versus non-complete responders to omalizumab, benralizumab and mepolizumab in patients with severe asthma: a long-term retrospective analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2317356. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2317356>.
- Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, Pelaia G. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;58:101830. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101830>.
- Sposato B, Scalese M, Camiciottoli G, Carpagnano GE, Pelaia C, Santus P et al. Severe asthma and long-term Benralizumab effectiveness in real-life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(20):7461–7473. https://doi.org/10.26355/eurrev_202210_30016.
- Martinez-Moragon E, Chiner E, Suliana Mogrovejo A, Palop Cervera M, Lluch Tortajada I, Boira Enrique I, Sánchez Vera AF. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. *J Asthma*. 2024;61(10):1190–1204. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2332351>.
- Григорьева ЕВ. Региональный опыт терапии тяжелой бронхиальной астмы препаратом бенрализумаб в Республике Бурятия. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2023;(2):9–18. <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2023-2-9-18>.
- Grigoryeva Ye V. Regional Experience of Severe Bronchial Asthma Therapy with the Use of the "Benralizumab" Drug in the Republic of Buryatia. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina i Farmatsiya*. 2023;(2):9–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2023-2-9-18>.
- Phinyo P, Krikerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(2):409–420. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.11.007>.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31324-1).
- Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):836–844. <https://doi.org/10.1111/cea.13852>.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1309–1317.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.030>.
- Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, Della Corte M, Piazzetta G, Lobello N et al. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420950851. <https://doi.org/10.1177/2058738420950851>.
- Katial R, Siddiqui S, Barker P, Kwiatek J. P109 clinical efficacy characterization of benralizumab for patients with nasal polyposis and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S26. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.251>.
- Watanabe H, Shirai T, Hirai K, Akamatsu T, Nakayasu H, Tamura K et al. Blood eosinophil count and FeNO to predict benralizumab effectiveness in real-life severe asthma patients. *J Asthma*. 2022;59(9):1796–1804. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1963769>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков
Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун
Написание текста – В.В. Наумова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева
Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева

Анализ материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, Т.С. Лепешкова

Статистическая обработка – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская

Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, К.А. Зыков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, О.Г. Смоленская, О.П. Ковтун

Contribution of authors.

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov

Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun

Text development – Veronika V. Naumova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

Material analysis – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Tatiana S. Lepeshkova

Statistical processing – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Kirill A. Zykov

Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Olga G. Smolenskaya, Olga P. Kovtun

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Лепешкова Татьяна Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levpa@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Быкова Галина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Трошина Виктория Игоревна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

Минеева Алёна Николаевна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Kirill A. Zykov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Tatiana S. Lepeshkova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levpa@mail.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Viktoriia I. Troshina, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

Alyona N. Mineeva, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com

Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы

Г.Р. Сергеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

А.В. Емельянов, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием, при котором выявляются различные фенотипы и эндотипы. Частота фенотипов и эндотипов ТБА среди российских пациентов изучена недостаточно.

Цель. Оценить частоту различных фенотипов и эндотипов ТБА по сравнению с БА легкой и средней тяжести течения.

Материалы и методы. В поперечное одномоментное исследование включены 643 амбулаторных пациента с БА легкой и средней степени тяжести и 314 больных ТБА в возрасте 18–90 лет. Исследование функции легких выполняли методом спирометрии (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания). Оценка чувствительности к ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и/или уровней специфических IgE в крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилуминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Контроль БА и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия.

Результаты. Аллергический фенотип при ТБА диагностирован реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести. У больных ТБА чаще, чем при нетяжелой БА, выявлялись аспириновая астма, гормонозависимая астма, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией (ФО) и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также астма с ожирением и поздним началом. У подавляющего числа больных ТБА имелось сочетание нескольких фенотипов, в среднем 3 фенотипа. Среди больных ТБА 94% имели хотя бы один маркер Т2-воспаления.

Выводы. Наиболее частыми фенотипами ТБА являются аллергический, с ФО, ожирением, а также с сопутствующей ХОБЛ. Встречаемость фенотипов при тяжелой астме отличается от БА легкой и среднетяжелого течения. Подавляющее большинство пациентов с ТБА имеют сочетание нескольких фенотипов. Наиболее часто при ТБА отмечается Т2-эндотип заболевания.

Ключевые слова: частота встречаемости, аллергический фенотип, тяжелая бронхиальная астма с ожирением, тяжелая бронхиальная астма с ХОБЛ, Т2 эндотип, реальная практика

Для цитирования: Сергеева ГР, Емельянов АВ. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;18(20):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-461>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Severe asthma phenotypes and endotypes

Galina R. Sergeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

Alexander V. Emelyanov, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Severe asthma is a heterogeneous disease with several phenotypes and endotypes. However, little is known about frequency of severe asthma phenotypes and endotypes in Russia.

Aim. To assess frequency of severe asthma phenotypes and endotypes compared with mild/moderate asthma.

Materials and methods. Cross-sectional single center study included 643 adult outpatients with mild/moderate asthma and 314 patients with severe asthma (SA) aged 18–90 years. Spirometry and bronchodilator reversibility testing were carried out. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescent analyzer (logan 4100, UK). Hypersensitivity to common inhalant allergen was assessed by skin prick and blood specific IgE level. Peripheral blood eosinophil counts were measured by automatic analyzer. Asthma control and asthma-related quality of life were assessed by using ACQ-5 and SGRQ.

Results. Allergic phenotype was more frequent in patients with mild/moderate asthma than in those with SA, but aspirin-induced asthma, steroid-dependent asthma, asthma with persistent airflow limitation and concomitant COPD, asthma with late onset and obesity were more frequent in SA. The majority of patients with SA had several phenotypes (mean 3 phenotypes) and at least one marker of T2-high endotype.

Conclusion. The most frequent phenotypes of SA were allergic, with persistent airflow limitation, with concomitant obesity and COPD. Occurrence of asthma phenotypes differed between patients with SA and mild/moderate asthma. The majority of SA patients have T2-endotype.

Keywords: frequency of occurrence, allergic phenotype, severe bronchial asthma with obesity, severe bronchial asthma with COPD, T2 endotype, real practice

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(20):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2024-461>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно гетерогенным заболеванием, что нашло отражение в его классификациях. Впервые классификация фенотипов астмы (экзогенная-аллергическая, эндогенная-неаллергическая) была предложена в 1918 г. американским клиницистом F.M. Rackeman, который отметил, что неаллергическая астма чаще встречается у взрослых и плохо поддается лечению. В нашей стране авторами первой классификации заболевания (атопическая, инфекционно-аллергическая астма) были А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 г. Это направление получило дальнейшее развитие в работах Г.Б. Федосеева и др. в 1977 г., выделивших 10 клинико-патогенетических вариантов болезни (атопический, инфекционно-зависимый, гормонозависимый, дисовариальный, аспириновый, нервно-психический и др.). В 2014 г. упоминание о фенотипах (аллергический, неаллергический, с фиксированной бронхиальной обструкцией, поздним началом, ожирением) впервые появилось в Глобальной инициативе по БА¹ и Российских клинических рекомендациях [1]. Под фенотипами БА понимаются возникающие в результате взаимодействия генов пациента с окружающей средой демографические, клинические и/или патофизиологические характеристики БА [2]. Эндотип заболевания определяется механизмом развития заболевания [3]. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов.

Данных о фенотипах, эндотипах и течении ТБА среди российских пациентов сравнительно немного. По данным Г.Б. Федосеева и др. [4] при тяжелом течении БА у одного больного выявлялось больше клинико-патогенетических вариантов (более 3), чем при астме легкой и средней тяжести. Наиболее часто у пациентов с ТБА встречались инфекционно-зависимый, атопический, нервно-психический и стероидозависимый варианты [4]. В национальном многоцентровом исследовании ТБА «НАБАТ», выполненном в 2004 г. в 7 городах России, было получено, что исходно ни у одного из включенных 515 пациентов с астмой не был достигнут контроль БА. Однако в данную работу не включались больные старше 60 лет, с фенотипом фиксированной бронхиальной обструкции (ФО) и сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), не был отражен возраст манифестации симптомов и статус курения [5]. В 2015 г. нами было показано преобладание аллергического фенотипа и наличие анамнеза курения более чем у половины больных ТБА [6]. ФО дыхательных путей (ДП) отмечалась у большинства больных тяжелой астмой [7]. Согласно данным российского регистра пациентов с ТБА (n = 4376), неконтролируемое течение болезни наблюдалось у 83,3% пациентов и у 53% больных было одно и более обострений БА за год. Среди пациентов с ТБА 69% имели аллергический фенотип и 8% являлись гормонозависимыми; только 10,6% всех пациентов получали генно-инженерную биологическую

терапию (ГИБТ) [8]. Следует отметить, что в данной работе были отражены не все фенотипы ТБА, данные об уровне FeNO имелись менее чем у 2% больных. У части пациентов количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) и функция легких оценивались уже на фоне проводимой биологической терапии. Авторами выявлена достаточно низкая частота активного курения (около 9%) и сопутствующей ХОБЛ (примерно 8,5%), а также аллергического ринита (АР) (23%).

В последние годы в лечении ТБА, контроля которой не удается достичь при назначении высоких доз ИГКС, используются иммунобиологические препараты. Для подбора эффективного лечения взрослых пациентов с астмой при помощи кластерного анализа в международном исследовании тяжелой БА (SARP) устойчиво выделялись, в частности, группы больных с (1) аллергической астмой с ранним дебютом, (2) аллергической астмой с ранним дебютом, которая впоследствии приобрела среднетяжелое и тяжелое течение, (3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом и (4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом [9]. Диагностика фенотипов и эндотипов ТБА важна для разработки персонализированной терапии. Вместе с тем, их частота в популяции российских пациентов изучена пока недостаточно.

Целью настоящей работы была оценка частоты различных фенотипов и эндотипов ТБА по сравнению с БА легкой и средней тяжести течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации было проведено одноцентровое поперечное одномоментное исследование, в которое включались взрослые пациенты с тяжелой астмой (n = 314) и с БА легкой (БАЛТ) и среднетяжелого (БАСТ) течения (n = 614) с января 2014 г. по январь 2022 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России.

Критериями включения являлись:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие диагноза бронхиальной астмы не менее 1 года;
- получение лечения в амбулаторных условиях;
- отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования;
- способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения:

- любое имеющееся заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или возможность пациента принимать участие в исследовании (терминальная сердечная недостаточность, тяжелые формы ИБС, тяжелые поражения печени, почек и др.);
- беременность, грудное вскармливание;
- любое изменение течения астмы, которое потребовало изменения объема терапии, использования оральных или парентеральных форм ГКС в период 30 дней до визита.

¹ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в том числе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях астмы (ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, госпитализации и/или курса СГКС более 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия астмы, включающая ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), антихолинэргические препараты длительного действия (АХДД), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТ), СГКС, генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсibilизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при выявлении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) ($>0,35$ kU) по меньшей мере на один из ингаляционных аллергенов. Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом иммунофлюоресценции (Immuno-Cap).

Контроль БА оценивался согласно русскоязычной версии вопросника ACQ-5 по контролю астмы (Е.Е. Juniper, 1999). Для оценки качества жизни (КЖ) обследованных пациентов применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ).

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой обратимости обструкции бронхов (прироста ОФВ₁ на 12% и 200 мл и более) и величины соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ через 15 мин. после ингаляции 400 мкг салбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). Уровень FeNO определялся на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan 4100 (Великобритания) согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS).

Уровень эозинофилов периферической крови оценивался на автоматическом гемоанализаторе. Критериями наличия Т2-воспаления считались ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и/или FeNO ≥ 20 ppb и/или аллергический генез астмы (GINA 2024*).

Компьютерно-томографическое (КТ) исследование легких проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при их сочетании.

С помощью проведенных клинико-функциональных, лабораторных методов и анализа заполненных вопросников и амбулаторных карт участников был уточнен диагноз астмы и степень ее тяжести, определены фенотипы ТБА и их сочетания. Диагностика фенотипов БА осуществлялась на основе федеральных клинических рекомендаций по бронхиальной астме 2021 г., международных согласительных документов (GINA, 2014–2024), а также классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова 1969 г. с дополнениями Г.Б. Федосеева 1984 г.

Все данные респондентов были внесены в единую базу данных. Для анализа использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика обследованных пациентов и их лечение приведены в *табл. 1* и *2*.

В *табл. 1* и *2* количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, уровни маркеров (IgE, ЭОЗ и FeNO) – в виде медианы и квартилей; качественные показатели – в виде частот.

Атопический статус при ТБА (65%) подтверждался значительно реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести (86%, $\chi^2 = 56,905$, $p < 0,001$) (*рис. 1*). В то же время у больных ТБА достоверно чаще, чем при нетяжелой БА, выявлялись следующие фенотипы: аспириновая астма (16 и 5%, $\chi^2 = 31,282$, $p < 0,001$), гормонозависимая астма (15 и 0%, $\chi^2 = 101,216$, $p < 0,001$), астма с ФО ДП (70 и 24%, $\chi^2 = 188,438$, $p < 0,001$) и сочетанием с ХОБЛ (27 и 2%, $\chi^2 = 144,009$, $p < 0,001$), а также астма с ожирением (32 и 23%, $\chi^2 = 8,954$, $p = 0,003$) и с поздним началом (53 и 43%, $\chi^2 = 7,691$, $p = 0,006$).

У подавляющего числа больных ТБА (94%) имелось сочетание нескольких фенотипов (аллергического и/или аспиринового, и/или гормонозависимого, и/или с ФО ДП, и/или с поздним началом, и/или с ожирением), в среднем 3 фенотипа.

АР наиболее часто сопутствовал нетяжелой БА, атопический дерматит в детстве и во взрослом возрасте – тяжелой астме. Атопический фенотип при ТБА встретился в 65% случаев, еще ниже частота атопии была при сочетании тяжелой астмы с ХОБЛ (50%, $p = 0,001$). Аспириновая астма чаще (в 16% случаев) встречалась при тяжелом течении болезни, чем при нетяжелом (5%, $p < 0,001$). Наличие лекарственной непереносимости к разным препаратам наиболее часто отмечалось больными при ТБА, реже – при астме легкого и среднетяжелого течения.

При атопической ТБА по сравнению с нетяжелой БА значительно чаще встречалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (87 и 79%, $p = 0,010$) и плесневым грибам (11 и 6%, $p = 0,040$). При наличии аллергии к пыльце не выявлено значимых различий между тяжелой и нетяжелой астмой в частоте выявленной гиперчувствительности к пыльце деревьев (67 и 72%, $p > 0,05$), злаковых (52 и 49%, $p > 0,05$) и сорных трав (24 и 29%, $p > 0,05$).

Профили биомаркеров Т2-воспаления при разных фенотипах ТБА представлены на *рис. 2*. Выявленные эндотипы ТБА отражены на *рис. 3*. Среди больных ТБА 94% имели хотя бы один маркер Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл или FeNO ≥ 20 ppb или гиперчувствительность к аллергенам), при нетяжелой БА такой эндотип выявлялся у 92% пациентов.

- **Таблица 1.** Характеристика обследованных пациентов с бронхиальной астмой (n = 957)
 ● **Table 1.** Characteristics of the examined patients with asthma (n = 957)

Признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	P ₁₋₂
n (мужчины, %)	643 (40)	314 (34)	0,074
Возраст, годы	45,7 ± 0,6	55,1 ± 0,7	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	27 ± 0,2	28 ± 0,4	0,025
Длительность БА, лет	11 ± 0,5	17 ± 0,8	<0,001
Обострения в течение предшествующего года, n	1,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1	<0,001
Атопия, %	86	65	<0,001
Постоянный прием СГКС, %	0	15	<0,001
Анамнез курения, %	36	50	<0,001
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , % должного	85 ± 0,8	54 ± 1,1	<0,001
Постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 0,70, %	24	70	<0,001
Контроль астмы ACQ-5, средний балл	1,54 ± 0,05	2,58 ± 0,07	<0,001
Качество жизни SGRQ, общий балл	34 ± 1	49 ± 1	<0,001
Стойкая утрата трудоспособности, %	8	49	<0,001
IgE общий, МЕ/мл	142 (54–388) (n = 249)	195 (82–415) (n = 174)	0,087
IgE ≥ 30 МЕ/мл, %	88	88	0,879
IgE ≥ 100 МЕ/мл, %	59	69	0,030
ЭОЗ, кл/мкл	268 (148–490) (n = 433)	246 (130–480) (n = 275)	0,962
ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, %	75	69	0,118
ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл, %	46	46	0,923
FeNO, ppb	23 (13–41) (n = 425)	20 (11–45) (n = 192)	0,996
FeNO ≥ 20 ppb, %	58	51	0,079

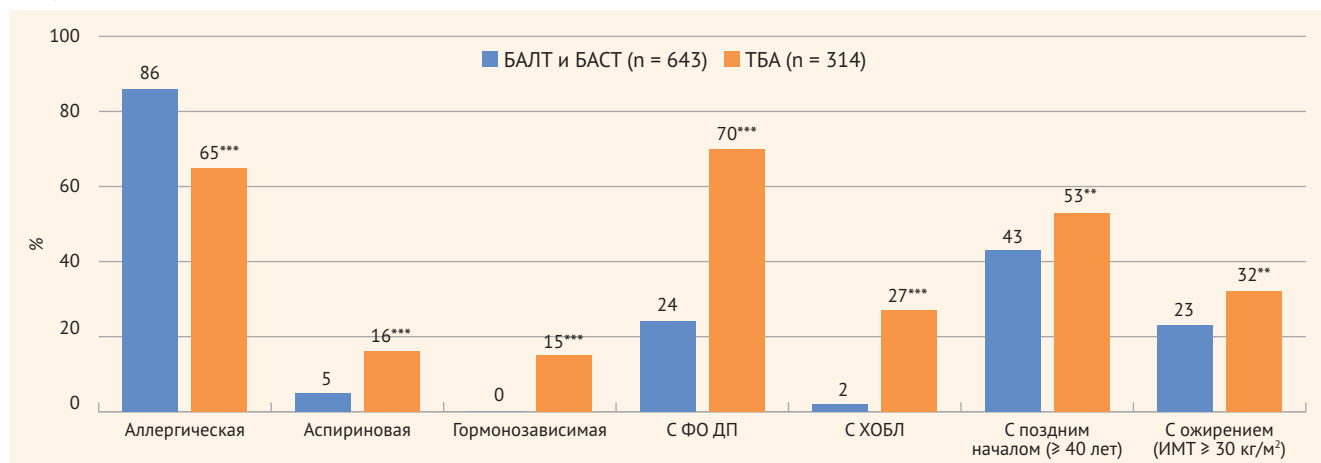
Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

- **Таблица 2.** Лечение обследованных пациентов с бронхиальной астмой (n = 957)
 ● **Table 2.** Treatment of the examined patients with asthma (n = 957)

Класс лекарственных препаратов	БАЛТ и БАСТ, n = 643 (1)	ТБА, n = 314 (2)	P ₁₋₂
КДБА, кол-во ингаляций в сут., n	0,9 ± 0,1 (0–12)	3,1 ± 0,2 (0–12)	<0,001
ИГКС, n (%)	476 (74)	312 (99)	<0,001
ИГКС, суточная доза, мкг БДП	474 ± 17 (100–2500)	1305 ± 28 (500–4000)	<0,001
Приверженность к лечению (прием более 80% доз ИГКС), n (%)	322 (50)	236 (75)	<0,001
ИГКС / ДДБА, n (%)	347 (54)	265 (84)	<0,001
ИГКС / ДДБА / ДДХЛ, n (%)	46 (7)	122 (37)	<0,001
ДДХЛ, n (%)	51 (8)	129 (41)	<0,001
АЛТ, n (%)	167 (26)	53 (17)	0,009
Постоянный прием СГКС, n (%)	0 (0)	47 (15)	<0,001
СГКС, суточная доза, мг преднизолона	-	10 ± 1 (2,5–40)	<0,001
Моноклональные антитела (против IgE, ИЛ-5/ ИЛ-5R, ИЛ-4,13), %	6 (1)	72 (23)	<0,001

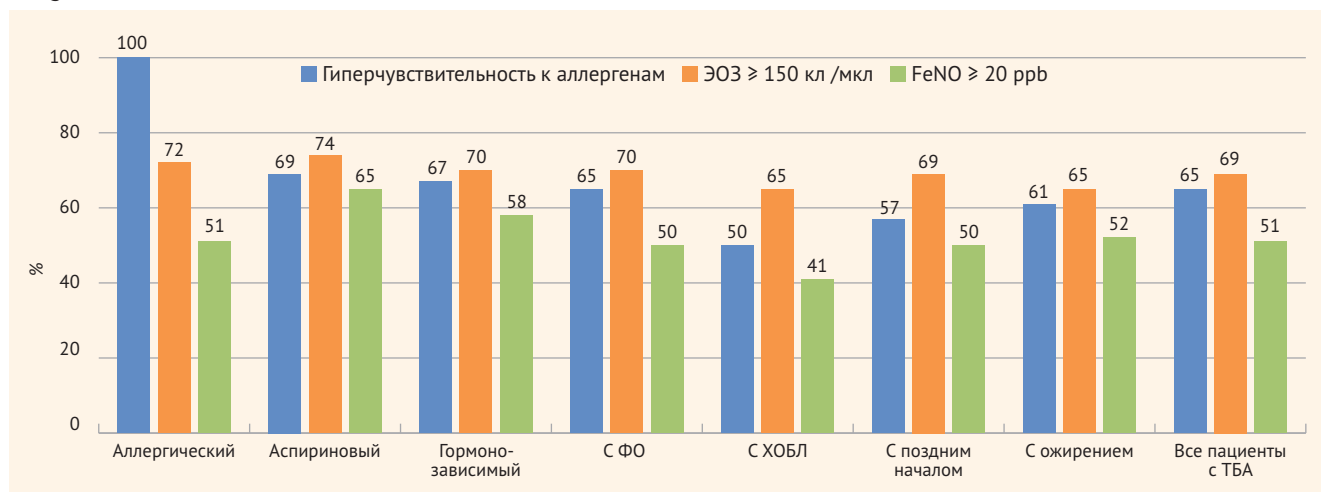
Примечание. КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ДДХЛ – длительнодействующие м-холинолитики.

● **Рисунок 1.** Частота фенотипов нетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, %
 ● **Figure 1.** Frequency of phenotypes of mild/moderate and severe asthma, %



** p < 0,01, *** p < 0,001

● **Рисунок 2.** Частота выявления биомаркеров T2-воспаления у пациентов с разными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы, %
 ● **Figure 2.** Frequency of identification of T2-inflammation biomarkers in patients with different severe asthma phenotypes, %



ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных нами больных аллергический фенотип при ТБА встречался реже, чем при астме легкой и средней тяжести течения. Это может быть связано с возрастом больных и неоднократно описывалось в ранее опубликованных работах [10, 11]. Частота сопутствующего atopического дерматита у взрослых пациентов с обструктивными заболеваниями легких была наибольшей при ТБА (7%) по сравнению с нетяжелой БА (2%), что оказалось несколько ниже, чем по данным, например, бельгийского регистра больных с тяжелой астмой [12]. Интересные данные были получены в США в исследовании SARP [13]. В этой когорте изучалось влияние возраста на тяжесть и фенотипические характеристики астмы. Показано, что дети с ТБА, по сравнению с имевшими нетяжелый вариант болезни, больше страдали от выраженных симптомов и частых обострений астмы, но масса тела, значения постбронходилатационной функции легких и биомаркеры воспаления не различались. С увеличением возраста пациентов, в когорте тяжелой астмы начинали

преобладать женщины, реже выявлялась сенсibilизация к аллергенам и ниже был уровень ЭОЗ. Наибольшее число включенных в когорту ТБА составили люди среднего возраста, с более высоким ИМТ и выраженным ограничением воздушного потока, более высокими эозинофилами крови, но менее частой сенсibilизацией к аллергенам, чем при нетяжелой астме, и с вариативностью T2-воспаления [13].

При оценке частоты аллергии к распространенным ингаляционным аллергенам среди наших больных при ТБА по сравнению с нетяжелой астмой значительно чаще встретилась сенсibilизация к клещам домашней пыли и к плесневым грибам. Аллергия к клещам домашней пыли, наряду с непереносимостью аспирина и длительностью астмы более 10 лет, являлась независимым предиктором тяжелого течения заболевания в когорте пациентов в Польше [14]. В течение последних десятилетий установлено, что БА с микогенной сенсibilизацией связана с худшим контролем симптомов астмы, часто имеет тяжелое течение и резистентна к высоким дозам стероидов, также для нее характерно более раннее начало болезни [15, 16]. При наличии

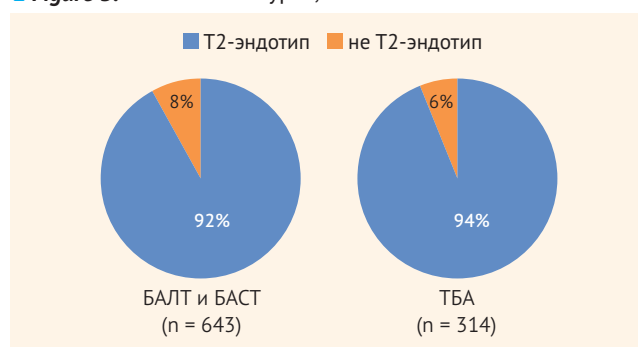
сенсibilизации к *Aspergillus spp.* у больных астмой по сравнению с теми, кто ее не имел, отмечались более низкие показатели функции легких, более высокая потребность в базисной терапии и большая частота обострений [17].

Близким по дизайну к настоящей работе представляется выполненное в Дании и Швеции в условиях реальной клинической практики поперечное исследование BREATHE, включившее, в числе прочих, 859 пациентов с астмой, 271 больного ХОБЛ и 126 человек с сочетанием астмы и ХОБЛ [18]. Было получено, что у больных астмой чаще встречался дебют заболевания в детстве, атопический дерматит и АР, чем у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ и изолированной ХОБЛ. Уровни FeNO были выше при БА и ее сочетании с ХОБЛ, чем при ХОБЛ (18 ppb и 16 ppb против 12,5 ppb, $p < 0,001$), так же как и эозинофилия мокроты (1,5 и 1,5% против 0,75% соответственно, $p < 0,001$), тогда как нейтрофилия мокроты была выше (39,3 и 43,5% против 66,8%, $p < 0,001$) при изолированной ХОБЛ [18]. В США с целью выявления различий между БА, ХОБЛ и их сочетанием было проведено популяционное поперечное исследование, в которое вошли 1609 больных астмой и 479 больных ХОБЛ, а также 299 участников с их сочетанием [19]. Выявлено, что при одновременном наличии астмы и ХОБЛ у пациента статус здоровья был хуже, а бремя болезни выше, а также выявлялось больше коморбидных заболеваний и состояний, чем при астме и ХОБЛ по отдельности. Когда сочетание БА и ХОБЛ сопоставили с изолированной астмой методом парных сравнений, то выявили более низкие показатели ОФВ₁ (82,1 и 88,0%, $p = 0,017$) и больше перенесенных тяжелых приступов в течение предшествующего года (49,8 и 38,4%, $p < 0,001$) [19]. В настоящей выборке были получены сходные данные по частоте сопутствующих Т2-заболеваний и соотношению уровней FeNO между пациентами с астмой и сочетанием БА и ХОБЛ. У наших больных показатели функции легких были значительно ниже, чем в цитируемых работах, но при сочетании БА и ХОБЛ также отмечались более низкие значения ОФВ₁ по сравнению с астмой. Соответственно, при сочетании астмы и ХОБЛ, двух наиболее часто встречающихся хронических заболеваний дыхательной системы, бремя болезней оказывается выше, чем при каждой из этих нозологий изолированно, и поэтому представляется важным раннее выявление таких пациентов с целью своевременного назначения соответствующей терапии. В настоящей работе при ТБА по сравнению с БА легкой и средней степени тяжести аспириновая и гормонозависимая астма, астма с ФО ДП и сочетанием с ХОБЛ выявлялись намного чаще.

Известно, что в основе развития фенотипов лежат разные механизмы (или эндотипы), включающие конкретные пути развития хронического воспаления ДП (в том числе опосредованные IgE, ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, ТСПП и другие), что важно при назначении персонализированной терапии. Информация о наличии Т2-ответа важна для каждого конкретного пациента, т.к. это может помочь с выбором иммунобиологического препарата при ТБА и оценкой показаний для назначения аллерген-специфической иммунотерапии при нетяжелой БА [20].

● **Рисунок 3.** Эндотипы бронхиальной астмы, %

● **Figure 3.** Asthma endotypes, %



В нашей работе установлено, что уровни таких маркеров, как ЭОЗ, FeNO и общий IgE не различались у больных с нетяжелой БА и ТБА. Частота Т2-эндотипа у них оказалась сходной (рис. 3), что было сопоставимо с результатами проекта SARP [18]. Нами ранее не было выявлено отличий в уровнях этих маркеров при гормонозависимой и гормононезависимой ТБА [21].

Уровень ЭОЗ является одним из показателей эозинофильного воспаления ДП при БА. Другим общепризнанным маркером Т2-воспаления дыхательных путей считается уровень FeNO более 20 ppb (GINA 2024²). В повседневной клинической практике у значительной части больных с астмой тяжелого течения, несмотря на проводимую терапию ИГКС и, в ряде случаев, СГКС сохраняется персистирующее эозинофильное воспаление ДП. Среди обследованных пациентов с ТБА повышенные уровни ЭОЗ крови были выявлены у 2/3 больных, FeNO – более чем в половине случаев. ЭОЗ являлись наиболее часто повышенным маркером как изолированно, так и в сочетании с другими маркерами, как при ТБА, так и при нетяжелой астме. Курение и профессиональные вредности снижают информативность исследования FeNO. В настоящем исследовании уровни маркеров определялись не ранее чем через месяц после завершившегося обострения БА с использованием терапии СГКС, поскольку в литературе имеются сведения, что уровни маркеров и при ГЗТБА возвращаются к обычным для пациента значениям примерно через 30 дней [22].

Около 2/3 больных ТБА (69%) имели уровень общего IgE ≥ 100 МЕ/мл, что было сопоставимо со сведениями из российского регистра пациентов с ТБА и международного регистра [8, 23]. Доли больных, имевших ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (69%) и ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл (46%), практически совпали с данными международных регистров [8, 23]. При сравнении полученных нами в повседневной практике данных о доле пациентов с ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл среди больных ТБА, при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ с результатами австралийских исследователей, которые анализировали участников клинических исследований, можно отметить сходные значения для астмы (48 и 44%), но более низкие для сочетания ТБА и ХОБЛ (39 и 55%) [24]. Была получена достаточно низкая медиана FeNO – 20 ppb, что оказалось ниже, чем

² 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

в российском регистре (25 ppb) и ниже первого квартиля регистров любой из 11 стран, составивших европейский регистр [23]. Низкие значения FeNO, возможно, связаны с небольшим числом пациентов, у которых измерялся этот показатель и с большой долей активно курящих и имеющих сопутствующую ХОБЛ в России.

Ранее считалось, что Т2-эндотип выявляется не менее чем у 50–70% больных тяжелой астмой [25]. Опубликованные в 2021 г. данные из международного регистра тяжелой астмы ISAR (реальная практика) показали, что 83,8% больных с ТБА могут быть расценены как наиболее вероятно имеющие эозинофильный фенотип, 8,3% – как вероятно имеющие и 6,3% – как менее вероятно имеющие эозинофильный фенотип. Неэозинофильный фенотип был выявлен у 1,6% [26]. По данным регистра больных ТБА Великобритании, не менее 80% больных имеют Т2-астму, причем у многих пациентов с низкими уровнями маркеров в настоящее время ранее когда-либо выявлялись ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл [27]. В Испании, согласно сведениям из реальной клинической практики, только 19,5% больных ТБА имеют не Т2-астму (Т2-low) [28]. Данные российского регистра пациентов с тяжелой астмой ($n = 4376$) показали, что у 94,8% пациентов имеются критерии Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и/или концентрация IgE более 30 МЕ/мл); при этом информация об уровнях маркеров имела примерную у 10% из включенных в регистр пациентов) [8]. Полученные в настоящей работе результаты выявили признаки Т2-воспаления, а именно наличие клинически значимой доказанной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и/или ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и /или FeNO ≥ 20 ppb, – у 94% больных ТБА, что совпадает с данными общероссийского регистра. Представляется весьма важным при ТБА дополнять данные об уровне ЭОЗ, который является самым доступным маркером, показателями эозинофильного воспаления ДП (FeNO и, при наличии возможности, содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте). Ранее было показано, что примерно в трети случаев без оценки этих маркеров Т2-воспаление не будет выявлено, как было показано в исследовании реальной практики BREATHE [29]. Среди наших пациентов добавление результатов FeNO к данным об уровне ЭОЗ повышало вероятность диагностики Т2-воспаления на 13–21% при нетяжелой астме и на 6–18% при ТБА.

При изучении профиля маркеров Т2-воспаления у пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ было получено, что большинство больных с сочетанием этих двух заболеваний имеют по меньшей мере один или более повышенных маркеров, кроме FeNO. Данные результаты могут быть

объяснены большой частотой активного курения, которое, как известно, понижает уровень FeNO. Самыми частыми повышенными маркерами при сочетании ТБА и ХОБЛ были ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и наличие аллергии к ингаляционным аллергенам. Соответственно, значительная часть пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ имели показания к назначению ГИБТ, хотя, безусловно, для принятия такого решения необходимы соответствующие клинические показатели.

Практически каждый больной ТБА, у которого не удается достичь контроля на фоне применения оптимизированной стандартной терапии, должен быть оценен в качестве возможного кандидата для получения биологической терапии препаратами МАТ. С учетом фармакоэкономических аспектов лечения, имеется необходимость тщательного отбора пациентов для назначения ГИБТ [30]. Для выбора конкретного препарата МАТ среди наиболее важных характеристик больных предлагается прежде всего учитывать возрастную категорию пациента и возраст дебюта БА, уровни биомаркеров и наличие сопутствующих Т2-заболеваний (например, аллергический ринит, атопический дерматит, хронический полипозный риносинусит), с учетом локальных критериев [1, 31].

В 2023 г. в журнале Lancet RM опубликовано разрабатываемое краткое руководство по диагностике и лечению БА врачами-неспециалистами первичного и вторичного звена. В нем предлагается проводить фенотипирование больных при диагностике астмы любой степени тяжести, а не только при тяжелой, в том числе с использованием таких биомаркеров, как ЭОЗ и FeNO, для оценки рисков развития неблагоприятных исходов [32]. Следует отметить, что в отечественной практике лечения больных БА подобный подход с фенотипированием (или определением клинко-патогенетических вариантов) больных, начиная с первичного приема, успешно применяется уже в течение десятилетий.

ВЫВОДЫ

Таким образом, аллергический фенотип встречается при тяжелой БА реже, а аспириновый, гормонозависимый, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетанием с ХОБЛ и ожирением чаще, чем при астме легкой и средней тяжести течения. Значительная часть больных тяжелой и нетяжелой БА имеют Т2-эндотип заболевания. 

Поступила / Received 06.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 07.09.2024

Список литературы / References

1. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Геппе НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendaciyi-bronh_astma_21_23.pdf.
2. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>.
3. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61452-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61452-x).
4. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Шайлиева ЛО, Елисеева МВ, Крякунов КН. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинко-патогенетические варианты. *Российский аллергологический журнал*. 2012;9(1):50–57. <https://doi.org/10.36691/RJA717>.
5. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Шайлиева ЛО, Елисеева МВ, Крякунов КН. Multiple faces of bronchial asthma – phenotypes and clinical pathogenetic variants. *Russian Journal of Allergy*. 2012;9(1):50–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA717>.
6. Чучалин АГ, Огородова ЛМ, Петровский ФИ, Жестков АВ, Илькович ММ, Мартыненко ТИ и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы

- у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. *Пульмонология*. 2004;(6):68–77. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2487>.
- Chuchalin AG, Ogorodova LM, Petrovsky FI, Zhestkov AV, Ilkovich MM, Martynenko TI et al. Basic therapy of severe bronchial asthma in adults. Findings of the NABAT national study. *Pulmonologiya*. 2004;(6):68–77. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2487>.
6. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
 7. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Асатиани НЗ, Румянцев АШ. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2020;30(3):295–304. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Asatiani NZ, Rumyantsev AS. Fixed airflow obstruction in patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):295–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-295-304>.
 8. Белевский АС, Ненасева НМ, Кравченко НЮ, Макарянц НН, Кунцев ДА. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):865–871. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201713>.
Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NY, Makar'iants NN, Kuntsev DA. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(7):865–871. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201713>.
 9. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
 10. Clough JB. Phenotype stability in asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 1):22–36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s1022.x>.
 11. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711–716. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90292-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90292-2).
 12. Schleif F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–1732. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>.
 13. Teague WG, Phillips BR, Fahy JV, Wenzel SE, Fitzpatrick AM, Moore WC et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):545–554.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.032>.
 14. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(4):453–458. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61782-6](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61782-6).
 15. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, Kabata H, Tanosaki T, Mochimaru T et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(3):253–257. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.008>.
 16. Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy*. 2021;14:557–573. <https://doi.org/10.2147/jaa.s251709>.
 17. Козлова ЯИ, Учеваткина АЕ, Филиппова ЛВ, Аак ОВ, Кузнецов ВД, Фролова ЕВ и др. Сенситизация к Aspergillus spp. у больных бронхиальной астмой. *Врач*. 2021;(5):50–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-09>.
Kozlova YaI, Uchevatkina AE, Filippova LV, Aak OV, Kuznetsov VD, Frolova EV et al. Sensitization to aspergillus spp. in patients with asthma. *Vrach*. 2021;(5):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-05-09>.
 18. Backer V, Klein DK, Boddiger U, Romberg K, Porsbjerg C, Erjefält JS et al. Clinical characteristics of the BREATHE cohort – a real-life study on patients with asthma and COPD. *Eur Clin Respir J*. 2020;7(1):1736934. <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1736934>.
 19. Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2859–2868. <https://doi.org/10.2147/copd.s167379>.
 20. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405–413. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.639>.
 21. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2020;30(4):437–445. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):437–445. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445>.
 22. Busby J, Holweg CTJ, Chai A, Radding P, Cai F, Chaudhuri R et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax*. 2019;74(8):806–809. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212709>.
 23. van Braagt JJM, Adcock IM, Bel EHD, Braunstahl GJ, Ten Brinke A, Busby J et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901163. <https://doi.org/10.1183/13993003.01163-2019>.
 24. Hiles SA, Gibson PG, McDonald VM. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *Respirology*. 2021;26(1):52–61. <https://doi.org/10.1111/resp.13841>.
 25. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. <https://doi.org/10.1056/nejmra1608969>.
 26. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
 27. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, Menzies-Gow A, Brown T, Gore R et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax*. 2021;76(3):220–227. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>.
 28. Ricciardolo FLM, Sprio AE, Baroso A, Gallo F, Riccardi E, Bertolini F et al. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life. *Biomedicines*. 2021;9(11):1684. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111684>.
 29. Frøssing L, Klein DK, Hvidtfeldt M, Obbing N, Telg G, Erjefält JS et al. Distribution of type 2 biomarkers and association with severity, clinical characteristics and comorbidities in the BREATHE real-life asthma population. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00483–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00483-2022>.
 30. Hardtstock F, Krieger J, Wilke T, Lukas M, Ulltsch B, Welte R et al. Use of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma – A Comparative Real World Data Analysis on Healthcare Resource Utilization and Costs Before and After Therapy Initiation. *J Asthma Allergy*. 2022;15:407–418. <https://doi.org/10.2147/jaa.s354062>.
 31. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. <https://doi.org/10.1056/nejmora2032506>.
 32. Lommatzsch M, Brusselle GG, Levy ML, Canonica GW, Pavord ID, Schatz M, Virchow JC. A²BCD: a concise guide for asthma management. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):573–576. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00490-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00490-8).

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; sergeevagr@mail.ru

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; emelav@inbox.ru

Information about the authors:

Galina R. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeevagr@mail.ru

Alexander V. Emelyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; emelav@inbox.ru

Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы

Г.Р. Сергеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

А.В. Емельянов, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием, при котором выявляются различные фенотипы. Их стабильность изучена недостаточно.

Цель. Оценить стабильность различных фенотипов ТБА у взрослых пациентов в ходе проспективного исследования.

Материалы и методы. В течение 5 лет наблюдались 117 взрослых амбулаторных пациентов с тяжелой аллергической астмой, 51 пациент – с аспириновой ТБА, 59 больных – ТБА с фиксированной обструкцией и 35 пациентов с сочетанием ТБА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 65 больных – с гормонозависимой ТБА и 89 пациентов, переносивших частые (2 и более в год) обострения ТБА. Выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания), оценка атопического статуса (кожные пробы или специфические IgE в сыворотке крови). Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Контроль БА и качество жизни (КЖ) пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия. Визиты пациентов проводились каждые 3–6 мес. Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты. В ходе 5-летнего наблюдения стабильность аспириновой ТБА и сочетания тяжелой астмы с ХОБЛ составила 100%. Стабильность аллергической ТБА отмечена в 81% случаев. Фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией был устойчив у 86% больных. Гормонозависимая тяжелая астма была стабильна в 55%. Частые обострения ТБА через 5 лет сохранялись у 28% пациентов.

Выводы. Наиболее стабильными фенотипами ТБА являлись аспириновый и сочетание с ХОБЛ. Менее устойчивы были тяжелая аллергическая, гормонозависимая бронхиальная астма и фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией. Наименее стабильным был фенотип ТБА с частыми обострениями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гетерогенность, лечение, проспективное исследование, реальная практика

Для цитирования: Сергеева ГР, Емельянов АВ. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2024;18(20):60–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-453>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stability of severe asthma phenotypes

Galina R. Sergeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

Aleksandr V. Emelyanov, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Severe asthma (SA) is a heterogeneous disease with several phenotypes. There are lack of data about its stability. **Aim.** To assess stability of SA phenotypes in adult patients during 5 years follow-up.

Materials and methods. Prospective study included 117 adult outpatients with allergic SA, 51 severe asthmatics with aspirin-induced disease, 59 patient with persistent airflow limitation (PAL) and 35 patients with SA and concomitant COPD, 65 steroid-dependent severe asthmatics and 89 patients with SA and frequent (≥ 2 per year) exacerbations. Spirometry and bronchodilator reversibility testing were carried out; fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured; hypersensitivity to common inhalant allergens (skin prick and blood specific IgE testing) and peripheral blood eosinophil counts were estimated. Asthma control and asthma-related quality of life were assessed by using ACQ-5 and SGRQ questionnaire.

Results. During 5-year prospective study stability of aspirin-induced SA and SA with COPD was 100%. Allergic phenotype was stable in 81% of SA cases and in patients with changed atopic status we revealed worsening of symptoms and accelerated lung function decline. Stability of SA phenotype with PAL without COPD was 86% and steroid-dependent SA was stable in 55% of cases. After 5 years of treatment frequent exacerbations remained in 28% of severe asthmatics.

Conclusion. The most stable phenotypes of SA were aspirin-induced and asthma with concomitant COPD. Less stable were allergic SA, steroid-dependent SA and phenotype with persistent airflow limitation. The least stable was SA phenotype with frequent exacerbations.

Keywords: asthma, heterogeneity, management, prospective study, real clinical practice

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV. Stability of severe asthma phenotypes. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-453>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием со значительной вариабельностью клинических проявлений [1]. В европейском исследовании BIOAIR в процессе наблюдения в течение 1 года было установлено, что на вариабельность фенотипов не влияли изменения дозы системных (СГКС) или ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), а также число обострений [2]. Низкую стабильность (51,4%) при ТБА показали все исходно повышенные маркеры (эозинофилы, нейтрофилы, оксид азота выдыхаемого воздуха), хорошую стабильность продемонстрировали функциональные характеристики (ОФВ₁), качество жизни (КЖ) и контроль астмы (70%). Соответственно, при определении фенотипов астмы нужно учитывать изменчивость показателей функции легких, биомаркеров и контроля астмы и выполнять их повторные измерения [2].

При исследовании стабильности выделенных на основе статистических кластеров фенотипов астмы с интервалом в 10 лет были обследованы более 3 тыс. взрослых пациентов с БА [3]. Средний возраст составил 36 лет, у 45% больных ОФВ₁ был <80% должного, бронхиальная гиперреактивность (БГР) определялась у 41%, симптомы астмы в течение предыдущего года присутствовали у 1/3 пациентов, у 55% пациентов астма дебютировала во взрослом возрасте и относительно небольшая часть больных имела тяжелое течение болезни. С учетом 9 переменных было выделено 7 фенотипов астмы, основанных на выраженности симптомов, наличии атопии и функции легких. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) была представлена в следующих статистических кластерах: астма неаллергическая (исходно 8%, через 10 лет – 12% пациентов), много симптомов, получают лечение и фенотип аллергической астмы (исходно 18% и через 10 лет – 14% пациентов) с выраженными симптомами, получают лечение, имеют БГР и частую сенсibilизацию к аэроаллергенам. Стабильность фенотипов составила 54–88% [3]. Частота аллергической астмы (наличие сенсibilизации, уровень общего IgE более 100 МЕ/мл) была преимущественно стабильна. Стабильность тяжелой аллергической астмы, в том числе при использовании современной терапии, изучена недостаточно.

Фенотип с фиксированной обструкцией (ФО), особенно при ТБА, представляется стабильным, поскольку связан с уже произошедшим ремоделированием в стенке бронха. Тем не менее, ввиду появления новых методов лечения ТБА (например, бронхиальная термопластика) и нового класса препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) вопрос о стабильности ФО при тяжелом течении астмы представляется актуальным.

В течение последних десятилетий частота гормонозависимой ТБА (ГЗТБА) существенно снизилась, что связано с появлением новых эффективных методов лечения

(ИГКС, ИГКС / ДДБА, ГИБТ). На фоне лечения препаратами ГИБТ по результатам клинических исследований удается примерно в 50% случаев снизить дозу СГКС или полностью от них отказаться, результаты исследований в рутинной клинической практике подтверждают эти выводы, но требуется дальнейшее изучение вопроса [4–7].

Ряд авторов выделяют в отдельный фенотип астму с частыми обострениями, которая характеризуется более высокой потребностью в ИГКС и СГКС, более плохим контролем и качеством жизни, более высоким содержанием эозинофилов в мокроте и ускоренным снижением отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ; к факторам риска частых обострений относятся имеющийся анамнез курения и FeNO более 45 ppb [8]. В настоящее время в международных рекомендациях GINA¹ наиболее значимым фактором риска последующих обострений признаются ранее перенесенные обострения БА.

Таким образом, стабильность встречающихся в повседневной клинической практике фенотипов ТБА изучена пока недостаточно. **Целью** настоящей работы явилась оценка стабильности различных фенотипов ТБА в ходе длительного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации в исследование были включены взрослые пациенты с ТБА, получавшие высокие дозы ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами². Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше; наличие диагноза ТБА не менее 1 года; получение лечения в амбулаторных условиях; отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования; способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в данном исследовании. Критерии исключения: любое имеющееся заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или возможность пациента принимать участие в исследовании (терминальная сердечная недостаточность, тяжелые формы ИБС, тяжелые поражения печени, почек и др.); беременность, грудное вскармливание; любое изменение течения астмы, которое потребовало изменения объема терапии, использования оральных или парентеральных форм ГКС, а также гормонозависимая БА в период 30 дней до визита.

¹ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

² <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.

Диагностика фенотипов БА осуществлялась на основе федеральных клинических рекомендаций по бронхиальной астме 2021 г., международных согласительных документов (GINA, 2014–2024³), а также классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова 1969 г. с дополнениями Г.Б. Федосеева 1984 г.

Большинство обследованных имели несколько фенотипов. Для оценки их стабильности в течение 5 лет проспективно наблюдались 117 амбулаторных пациентов с аллергической астмой (мужчин 26%) в возрасте 18–76 лет (средний возраст 55 лет). Среди 51 пациента с аспириновой ТБА было 22% мужчин, возраст больных составил от 29 до 67 лет (средний возраст 53 года). У 59 пациентов с ТБА без сопутствующей ХОБЛ исходно имелась ФО (мужчин 23%, возраст 22–81 год, средний возраст 54 года); также наблюдались 35 больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ (мужчин 50%, возраст 41–76 лет, средний возраст 58 лет). Среди 65 пациентов с гормонозависимой ТБА (т. е. нуждающихся в приеме СГКС не менее половины времени в году) мужчин было 32%, возраст от 23 до 74 лет, средний возраст составил 53 года. Ретроспективные данные о сроках использования и дозах СГКС были получены из предоставленной больными медицинской документации, включавшей выписные справки стационаров, амбулаторные карты, консультативные заключения и прочее. Исходно частые обострения ТБА (2 и более в год) отмечались у 89 больных (мужчин 30%, возраст 18–81 год, средний возраст 54 года). Визиты пациентов проводились каждые 3–6 мес.

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в том числе ХОБЛ. Анализировались данные об обострениях астмы (ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, госпитализации и/или курса СГКС более 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия астмы, включающая ингаляционные ИГКС, длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), антихолинергические препараты длительного действия (АХДД), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТ), СГКС, ГИБТ. Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

Контроль БА оценивался согласно русскоязычной версии вопросника ACQ-5 по контролю астмы по Е.Е. Juniper, 1999. Для оценки КЖ обследованных пациентов применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ).

При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсibilизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при выявлении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) ($>0,35$ kU) по меньшей мере на один из ингаляционных аллергенов. Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом иммунофлюоресценции (Immuno-Cap).

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой обратимости обструкции бронхов (прироста ОФВ₁ на 12% и 200 мл и более) и величины соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ через 15 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). ФО диагностировалась на основании постбронходилатационного ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$.

Уровень FeNO определялся на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan 4100 (Великобритания). Уровень эозинофилов периферической крови оценивался на автоматическом гемоанализаторе. Компьютерногомографическое (КТ) исследование легких проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при их сочетании.

Все данные респондентов были внесены в единую базу данных. Для анализа использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аллергическая (атопическая) ТБА. Исходно 117 больных аллергической ТБА отмечали связь возникновения симптомов ТБА с воздействием ингаляционных аллергенов, atopический статус подтверждался положительными кожными пробами и/или повышенным уровнем специфических IgE к данным ингаляционным аллергенам. Через 5 лет наблюдения 48 пациентов отметили, что ранее значимые аллергены перестали вызывать симптомы астмы. Эти больные повторно были обследованы для оценки atopического статуса: определялись уровни общего и специфических Ig E. Было получено, что при аллергической ТБА у 19% пациентов в течение 5 лет наблюдения выявляемый atopический статус сменился с положительного на отрицательный. В *таблице* представлены характеристики больных со стабильной и нестабильной аллергической ТБА. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова – Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна – Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

У пациентов со стабильным atopическим статусом чаще имелся сопутствующий аллергический ринит и сенсibilизация к круглогодичным ингаляционным аллергенам: к клещам домашней пыли, к шерсти кошек и собак (*таблица*). Atopический дерматит разной степени тяжести чаще встречался у пациентов с изменившимся atopическим статусом. Исходно больные аллергической ТБА

³ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

- **Таблица (начало).** Характеристика пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой
- **Table (beginning).** Characteristics of patients with severe allergic asthma

Показатель	Аллергическая ТБА (n = 117)	Стабильная аллерги- ческая ТБА (n = 95) (1)	Нестабильная аллерги- ческая ТБА (n = 22) (2)	p ₁₋₂
Пол женский, n (%)	87 (74)	70 (74)	17 (77)	0,771
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (24,7–31,2)	27,6 (24,7–31,2)	28,3 (23,1–32,0)	0,573
Возраст, годы	57 (49–62)	58 (48–64)	56 (51–60)	0,718
Длительность астмы, годы	18 (7–30)	19 (7–30)	13 (6–19)	0,086
Позднее начало астмы (≥40 лет), n (%)	57 (49)	43 (45)	14 (64)	0,108
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	102 (87)	89 (94)	13 (59)	<0,001
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	64 (55)	59 (62)	6 (27)	0,003
Пыльцевая сенсибилизация, n (%)	43 (37)	33 (35)	10 (45)	0,381
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (7)	7 (7)	1 (5)	0,734
Полисенсибилизация (сенсибилизация к ≥3 неродственным аллергенам), n (%)	59 (50)	51 (54)	8 (36)	0,128
Наследственность, отягощенная по атопии, n (%)	67 (63)	52 (55)	15 (68)	0,267
Гормонозависимая астма, n (%)	28(24)	23 (24)	5 (23)	0,921
Аспириновая астма, n (%)	30 (26)	24 (25)	6 (27)	0,846
Курение в настоящее время, n (%)	24 (21)	21 (22)	3 (14)	0,402
Курение в прошлом, n (%)	35 (30)	26 (27)	9 (41)	0,195
ИКЧ, пачко-лет	21 (8–40)	23 (6–40)	20 (9–28)	0,599
Вредные условия на производстве, n (%)	31 (26)	25 (26)	6 (27)	0,923
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	63 (54)	48 (50)	15 (68)	0,127
ХОБЛ, n (%)	28 (24)	22 (23)	6 (27)	0,691
Аллергический ринит, n (%)	108 (92)	90 (95)	18 (82)	0,036
Атопический дерматит в анамнезе, n (%)	15 (13)	9 (9)	6 (27)	0,021
Доля больных с обострениями БА за предшествующий год, n (%)	114 (97)	92 (97)	22 (100)	0,411
Число обострений исходно, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,313
Число обострений через 5 лет, n	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,558
ОФВ ₁ исходно (% должного)	55 (44–66)	54 (44–65)	59 (51–68)	0,419
ОФВ ₁ через 5 лет (% должного)	55 (43–68)	57 (43–69)	51 (40–62)	0,104
Среднегодовой темп снижения ОФВ ₁ , мл/год	6 (-42–60)	-4 (-48–52)	43 (-4–92)	0,030
Положительный бронходилатационный тест исходно, n (%)	69 (59)	54 (57)	15 (68)	0,334
Положительный бронходилатационный тест через 5 лет, n (%)	63 (54)	52 (55)	11 (50)	0,732
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитика, исходно	0,61 (0,53–0,70)	0,58 (0,52–0,70)	0,64 (0,54–0,70)	0,456
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитика, через 5 лет	0,59 (0,50–0,70)	0,59 (0,50–0,71)	0,56 (0,49–0,64)	0,351
Постбронходилатационное ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 исходно, n (%)	89 (76)	72 (76)	17 (77)	0,999
Постбронходилатационное ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 через 5 лет, n (%)	87 (74)	68 (72)	18 (82)	0,999
АСQ-5 исходно, средний балл	2,6 (1,9–3,0)	2,6 (1,8–3,0)	2,8 (2,2–3,0)	0,320
АСQ-5 через 5 лет, средний балл	2,0 (1,2–2,8)	1,8 (1,2–2,7)	2,6 (2,0–3,0)	0,013
АСQ-5 ≥ 1,5 балла исходно, n (%)	96 (82)	78 (82)	18 (82)	0,999

- **Таблица (окончание).** Характеристика пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой
- **Table (ending).** Characteristics of patients with severe allergic asthma

Показатель	Аллергическая ТБА (n = 117)	Стабильная аллергическая ТБА (n = 95) (1)	Нестабильная аллергическая ТБА (n = 22) (2)	p_{1-2}
ACQ-5 $\geq 1,5$ балла через 5 лет, n (%)	80 (68)	60 (63)	19 (86)	0,038
SGRQ общий балл исходно	51 (39–65)	50 (35–60)	62 (43–71)	0,031
SGRQ общий балл через 5 лет	46 (34–58)	44 (33–58)	47 (43–59)	0,272
ИГКС, n (%)	117 (100)	95 (100)	22 (100)	0,999
ИГКС, суточная доза (мкг БДП)	1000 (1000–1500)	1000 (1000–2000)	1000 (1000–1000)	0,904
ИГКС / ДДБА, n (%)	116 (99)	95 (100)	21 (95)	0,026
ИГКС / ДДБА / АХДД, n (%)	52 (44)	42 (44)	10 (45)	0,932
АЛТ, n (%)	23 (20)	20 (21)	3 (14)	0,457
ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) исходно, n (%)	5 (4)	5 (5)	0 (0)	0,284
Назначение ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) в течение 5 лет, n (%)	41 (35)	29 (31)	12 (55)	0,034
СГКС, суточная доза (мг преднизолона)	8,0 (5,0–10,0)	8,0 (5,0–10,0)	5,0 (5,0–10,0)	0,639
Длительность приема СГКС (годы)	5,5 (2,0–13,5)	5,0 (2,0–8,0)	10,0 (5,0–25,0)	0,163

со стабильным и изменившимся атопическим статусом не различались по полу, возрасту, длительности и возрасту постановки диагноза астмы, частоте обострений, дозам контролирующих препаратов и уровню контроля БА согласно вопроснику ACQ-5, имели сходные уровни ОФВ₁ и частоту сопутствующего назального полипоза, хронического риносинусита и ХОБЛ. КЖ согласно общему баллу SGRQ при включении в исследование было хуже у пациентов с изменившимся впоследствии атопическим статусом. Через 5 лет в этой группе больных отмечалось более быстрое среднегодовое снижение функции легких по ОФВ₁, хуже был контроль астмы и чаще использовались иммунобиологические препараты по сравнению с пациентами с аллергической ТБА со стабильным атопическим статусом.

Медианные значения общего IgE сыворотки крови были выше в группе со стабильным атопическим статусом как исходно (214 МЕ/мл и 105 МЕ/мл, $p < 0,01$), так и через 5 лет наблюдения (216 МЕ/мл и 31 МЕ/мл, $p < 0,01$) по сравнению с больными с изменившимся атопическим статусом, значимой динамики уровня общего IgE выявлено не было. Исходно у 72% пациентов с аллергической тяжелой астмой был выявлен уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, в 52% случаев имелся FeNO ≥ 20 ppb. Уровни FeNO и ЭОЗ не различались у пациентов в 2 группах в начале и в ходе исследования, но в целом при аллергической ТБА в течение 5 лет отмечалось снижение FeNO с 18 ppb до 14 ppb ($p < 0,05$). Изменение атопического статуса было ассоциировано с более поздним возникновением симптомов БА ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и наличием атопического дерматита во взрослом возрасте ($r = 0,21$, $p < 0,05$), с ускоренным темпом снижения функции легких ($r = 0,20$, $p < 0,05$), с более низким качеством жизни SGRQ исходно ($r = 0,20$, $p < 0,05$) и более низким контролем астмы ACQ-5 через 5 лет ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а также с наличием стойкой утраты трудоспособности ($r = 0,19$, $p < 0,05$)

и более частой потребностью в иммунобиологической терапии ($r = 0,20$, $p < 0,05$). Стабильный атопический статус был связан с наличием AP ($r = 0,19$, $p < 0,05$), сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам: клещам домашней пыли ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и аллергенам животных ($r = 0,29$, $p < 0,05$), а также более высоким уровнем общего IgE сыворотки крови ($r = 0,31$, $p < 0,05$). При этом в обеих группах в течение 5 лет произошло значимое снижение числа обострений ТБА (2,0 исходно и 1,0 через 5 лет, $p < 0,05$), среди пациентов со стабильным атопическим статусом отмечено улучшение контроля астмы согласно вопроснику ACQ-5 (2,6 балла исходно и 1,8 балла через 5 лет, $p < 0,05$), а среди больных с изменившимся атопическим статусом произошло значимое снижение отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком (0,64 и 0,56, $p < 0,05$).

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой аллергической астмой (81%) положительный атопический статус выявляется стабильно, особенно у пациентов с сопутствующим AP и сенсibilизацией к клещам домашней пыли и аллергенам животных. При смене атопического статуса на отрицательный отмечалось ухудшение контроля астмы и ускоренное снижение функции легких.

Аспириновая ТБА. Частота аспириновой астмы среди больных с тяжелым течением заболевания отмечена в 16% случаев (51 пациент). В этой группе больных у 36 больных (71%) имелся также и полипозный риносинусит («астматическая триада»). Двадцать пациентов (39%) регулярно применяли СГКС, у 14 человек (27%) в лечении использовались препараты иммунобиологической терапии. При аспириновой астме исходная частота обострений (2,1 и 2,0, $p > 0,05$) и уровень контроля ACQ-5 (средний балл 2,58 и 2,59, $p > 0,05$) не отличались от группы больных ТБА в целом. В течение 5 лет наблюдения фенотип аспириновой астмы был стабилен в 100% случаев.

Фенотип ТБА с ФО и сочетанием ТБА с ХОБЛ. В течение 5 лет нами проспективно наблюдались 59 пациентов с ТБА без сопутствующей ХОБЛ, исходно имевшие ФО ДП. Стабильно постбронходилатационное $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ < 0,7 определялось у 51 больного (86%). У 8 пациентов с ТБА (среди них 1 мужчина и 7 женщин, возраст 46–58 лет, средний возраст 53 года) ФО перестала выявляться в ходе наблюдения. Среди них аллергическая астма отмечалась в 75% случаев и не было аспириновой и гормонозависимой астмы, 1 пациент отказался от курения, 2 пациента удалили из окружения причинно-значимые аллергены домашних животных, 2 пациента получали ГИБТ (меполизумаб – 1 человек, дупилумаб – 1 человек). При наличии у больных ТБА сопутствующей ХОБЛ (35 длительно наблюдавшихся пациентов) ФО ДП у них стабильно выявлялась на протяжении 5-летнего периода в 100% случаев.

ТБА с частыми (2 и более в год) обострениями. Среди вошедших в группу 5-летнего проспективного наблюдения 129 пациентов с 2 и более обострениями в год исходно переносили 89 человек (69%), через 1 год – 36%, через 2 года – 36%, через 3 года – 25%, через 4 года – 27% и через 5 лет – 25% пациентов. По одному обострению в год стали переносить 29% больных, доля пациентов без обострений составила 22% среди получавших только стандартную терапию и 41% – среди получавших ГИБТ пациентов ($p < 0,05$). Среди пациентов с сохранявшимися частыми обострениями 62% имели аллергическую астму, 28% – сопутствующую ХОБЛ и 25% – ГЗТБА, у 21% отмечалась аспириновая астма. Стабильность фенотипа ТБА с частыми обострениями при использовании современной терапии (в том числе ГИБТ) через 5 лет составила 28%.

Гормонозависимая ТБА (ГЗТБА). Среди больных с ГЗТБА атопия была выявлена у 68% пациентов, в 40% случаев отмечена аспириновая астма, у 43% больных имелся сопутствующий хронический полипозный риносинусит и у 17% – хронический синусит без полипоза. Активно курили 15% больных, бросили курить 25% пациентов. При этом ФО ДП была отмечена у 65% больных, сопутствующая ХОБЛ – в 25% случаев. На период включения в исследование значительная часть пациентов с ГЗТБА имела сопутствующие заболевания, возникновение которых

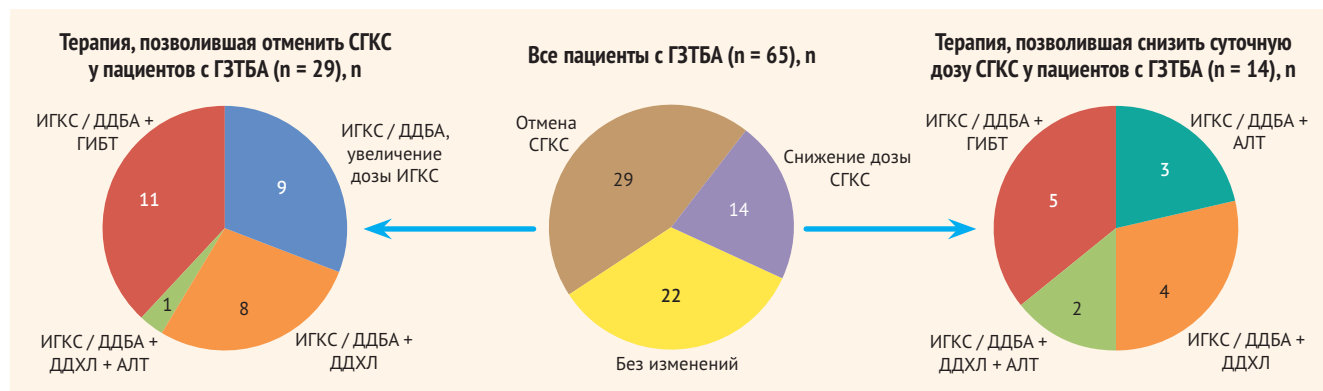
могло быть обусловлено использованием СГКС. Так, артериальная гипертензия отмечалась у 54% больных, ГЭРБ имели 34% пациентов, диагностированный ранее остеопороз с переломами встретился в 23% случаев, ожирение отмечено ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) у 25%, сахарным диабетом 2-го типа страдали 17% больных ГЗТБА.

В ходе 5 лет проводимого лечения у 45% пациентов (29 человек) с ГЗТБА удалось полностью отменить регулярный прием таблетированных глюкокортикоидов (в среднем это произошло через $2,6 \pm 0,48$ года) при снижении частоты обострений астмы (рис. 1). У 9 больных (31%) это было достигнуто путем увеличения дозы ИГКС в составе комбинированной терапии ИГКС / ДДБА, у 8 человек (28%) – при добавлении АХДД к ИГКС / ДДБА, у 1 пациента – при одновременном использовании ИГКС / ДДБА, АХДД и АЛП. У 11 пациентов ГЗТБА (38%) СГКС удалось отменить при дополнительном лечении ГИБТ (омализумаб получал 1 человек, меполизумаб – 4, бенрализумаб – 3, дупилумаб – 3).

Возможность полной отмены СГКС положительно коррелировала с исходно более высоким предбронходилатационным ($r = 0,27, p < 0,05$) и постбронходилатационным ($r = 0,29, p < 0,05$) $ОФВ_1$. Отрицательная корреляционная связь выявлена с количеством госпитализаций в течение жизни в связи с обострениями БА ($r = -0,28, p < 0,05$) и с более высоким исходным значением $FeNO$ ($r = -0,37, p < 0,05$). Снизить дозу СГКС до $7,0 \pm 0,98$ мг в пересчете на преднизолон удалось у 14 человек (22%), при этом возможность уменьшения дозы была связана с исходно более высокой суточной потребностью в СГКС ($r = 0,39, p < 0,05$). Использованная в случае снижения дозы СГКС терапия представлена на рис. 1. Соответственно, у 33% больных ГЗТБА не удалось ни отменить СГКС, ни снизить их суточную дозу. В целом в ходе длительного 5-летнего наблюдения в условиях реальной клинической практики гормонозависимый фенотип оказался стабильным у 55% больных ТБА. При использовании современной терапии, включающей ИГКС / ДДБА / ДДХЛ и ГИБТ, у значительной части пациентов удалось полностью отменить пероральные ГКС или снизить их дозу. Предиктором отмены СГКС являлись более высокие исходные показатели функции легких.

● **Рисунок 1.** Потребность в поддерживающей терапии системными глюкокортикоидами у пациентов с гормонозависимой тяжелой бронхиальной астмой ($n = 65$) через 5 лет лечения, %

● **Figure 1.** Need of oral corticosteroid maintenance therapy in patients with steroid-dependent severe asthma ($n = 65$) after 5 years of treatment, %



ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении стабильности разных фенотипов ТБА в ходе 5-летнего проспективного наблюдения (рис. 2) было получено, что с течением времени практически не менялась частота тех фенотипов, в основе которых лежит ремоделирование ДП (сочетание с ХОБЛ, с ФО ДП), либо нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (аспириновая астма).

Известно, что atopический (аллергический) фенотип стабилен в течение детства, а также нередко и в течение взрослой жизни, поскольку является генетически обусловленным. Однако суррогатные маркеры атопии могут меняться в течение жизни индивидуума. С помощью существующих методов выявления атопии (специфический IgE крови, кожные прик-тесты) на первом году жизни человека она подтверждается нечасто и до 3-летнего возраста отсутствует корреляция между симптомами (свистящие хрипы) и уровнем IgE в сыворотке крови [1]. Уровень IgE нарастает до 20 лет, остается стабильным в 20–50 лет, а затем существенно снижается и выходит на плато после 60 лет; БГР повышается в детстве и снижается с возрастом [8]. В детской популяции (возраст 1,5–11,5 года) стабильность atopического фенотипа составляла более 80% и частота его с возрастом увеличивалась, тогда как частота неатопического фенотипа снижалась с 35% в 1,5 года до 8% в 11,5 лет [9]. Причины изменения аллергического фенотипа изучены недостаточно. Не исключено, что они могут быть связаны с возрастным снижением уровня IgE у части пациентов. Уменьшение частоты проявлений аллергической астмы с возрастом ранее было описано другими авторами [1, 10].

Стабильность atopического фенотипа представляет прогностически более благоприятной, так как у больных ТБА с изменившимся atopическим статусом отмечалось ускоренное снижение функции легких и худший контроль астмы через 5 лет. Сходные данные были опубликованы в работе A. Boudier et al. после проведения кластерного анализа 3 когорт больных с различными фенотипами БА, где было показано, что при неаллергическом фенотипе симптомы с течением времени усиливаются больше, чем при аллергическом [3].

Основной причиной развития ФО ДП в настоящее время считается их ремоделирование, которое включает в себя широкий перечень патофизиологических и структурных изменений [11]. Последние последовательно приводят к утолщению стенки ДП и сужению их просвета, при этом снижается и растяжимость ДП. Ремоделирование ДП присутствует при

легкой, и при среднетяжелой астме, но наиболее выраженные изменения отмечаются при тяжелом течении заболевания [12]. Воспаление ДП (преимущественно эозинофильное) при БА влияет на толщину стенки бронха и затрагивает пространство снаружи от стенки бронха и окружающую альвеолярную ткань [13, 14]. ФО наиболее часто встречается при тяжелом течении и при более длительном течении БА [15]. Наличие ФО связывается с ускоренным снижением легочной функции и более частыми обострениями заболевания [16]. Известно, что при БА раннее назначение ИГКС, уменьшающих выраженность эозинофильного воспаления, предотвращает потерю легочной функции [17]. Кроме воспаления, патогенез формирования ФО при БА может включать старение легких, раннее снижение их функции, а также генетические факторы, воздействие поллютантов, использование стероидов, курение, частые обострения и др.

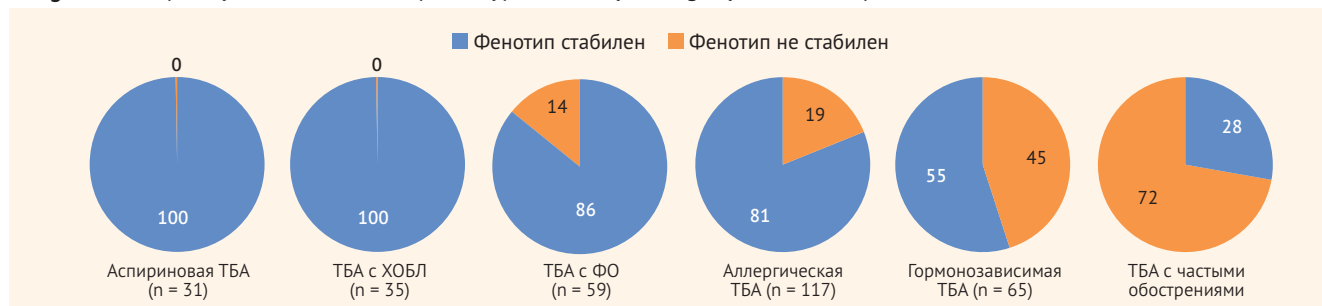
Нами ранее при ретроспективном анализе данных было получено, что ФО ДП являлась стабильным фенотипом почти у 4/5 (79%) пациентов с астмой разной степени тяжести [18]. Стабильность ФО в нашей работе была связана с тяжестью течения БА, возрастом больных и длительностью астмы, наличием в анамнезе перенесенных пневмоний. В 12-месячном проспективном исследовании у большинства пациентов с БА (86%) фиксированная бронхиальная обструкция также являлась стабильным фенотипом [19].

Представляют интерес те немногочисленные пациенты с ТБА и исходно имевшейся ФО, у которых в ходе лечения произошло восстановление обратимости бронхиальной обструкции. В одногодичном проспективном исследовании было показано, что это наблюдалось у 1 из 37 больных ТБА, а среди больных БА разной степени тяжести переход ФО ДП в обратимую был ассоциирован с исходно более высокими показателями функции легких [19]. При длительном ретроспективном наблюдении у части пациентов также наблюдалось исчезновение ФО, в том числе у 6 пациентов с ТБА, 5 из которых получали ГИБТ (омализумаб, меполизумаб или дупилумаб) помимо стандартной терапии [18]. В настоящей работе среди 14% больных ТБА, у которых в течение 5 лет перестала выявляться ФО, также были больные, получавшие ГИБТ, прекратившие курить и удалившие из своего окружения причинно-значимые аллергены.

Представляются практически важными данные об эффективности современной терапии, используемой в лечении больных ТБА. Полученные в *post hoc* анализе исследований TRIMARAN и TRIGGER результаты показали, что

● **Рисунок 2.** Частота стабильности фенотипов тяжелой бронхиальной астмы по данным 5-летнего проспективного наблюдения, %

● **Figure 2.** Frequency of severe asthma phenotypes stability during 5-year follow-up, %



у пациентов с неконтролируемой БА без ХОБЛ, но имевших $ОФВ_1 \leq 80\%$ должного и $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 0,7$ эффективность лечения ультрамелкодисперсной комбинацией ИГКС / ДДБА / ДДХЛ не отличалась от общей популяции больных [20]. Данные анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) с препаратами ГИБТ у пациентов с ТБА показали, что наличие ФО не влияет на результаты лечения [21, 22]. Применение регулярной поддерживающей терапии, современных иммунобиологических препаратов, прекращение курения и выполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта у некоторых пациентов с ТБА могут помочь в исчезновении ФО ДП [19].

Согласно полученным в настоящей работе данным, при использовании современных методов лечения ТБА, в том числе ГИБТ, почти в половине случаев за 5 лет удавалось отменить СГКС, длительный прием которых приводит к развитию многочисленных побочных эффектов. Аналогичные результаты были получены в РКИ [5–7]. У части больных удалось снизить дозу этих препаратов. Почти в $\frac{3}{4}$ случаев на фоне проводимой терапии и наблюдения в специализированном центре прекращались частые (2 и более за год) тяжелые обострения астмы. Известно, что они во многом обуславливают социальное и финансовое бремя этого заболевания и также несут в себе выраженные риски неблагоприятных исходов. Соответственно, более нестабильной и поддающейся современному лечению является гормонозависимая астма, а также фенотип с частыми обострениями.

Для подбора эффективного лечения взрослых пациентов с астмой, помимо клинических фенотипов, активно используются биомаркеры, выделяются воспалительные фенотипы заболевания и эндотипы. Среди воспалительных подтипов, выделенных при изучении индуцированной мокроты у больных БА на основании соотношения эозинофилов и нейтрофилов (эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и малогранулоцитарный), хорошую стабильность как через 4 нед., так и через 5 лет продемонстрировал неэозинофильный подтип [23].

При ТБА стабильность биомаркеров, в частности, маркеров Т2-воспаления, активно изучается на фоне стандартной терапии и под влиянием ГИБТ. Многие маркеры показывают значительную вариабельность. Например, среди получавших плацебо бенрализумаба пациентов в КИ SIROCCO и CALIMA было показано, что уровень ЭОЗ (менее 150 кл/мкл, 150–300 кл/мкл и более 300 кл/мкл) значительно меняется с течением времени: через 3 мес. 56% больных, а в течение 12 мес. – 65% больных перешли в другую группу по уровню ЭОЗ [24]. В ретроспективном исследовании H. Li et al. 2021 г. выявлено, что в течение 5 лет примерно у 50% пациентов с ТБА уровни ЭОЗ флюктуировали около пограничного уровня 150 кл/мкл и более чем у половины больных FeNO сохранялся выше 19,5 ppb или 25 ppb, а 30% больных пересекали эти значения; статистически были выделены кластеры пациентов с ТБА со стабильно низкими маркерами Т2-воспаления, с умеренно повышенными стабильными значениями и с нарастающими значениями маркеров [25]. В европейском исследовании BIOAIR в когорте взрослых больных БА в течение одного года изучались определенные при помощи биомаркеров или функциональных показателей фенотипы

и получено, что на их вариабельность не влияли изменения дозы СГКС или ИГКС, а также число обострений [26]. Низкую стабильность (51,4%) при ТБА показали все исходно повышенные маркеры (эозинофилы, нейтрофилы, FeNO), хорошую стабильность продемонстрировали функциональные характеристики (ОФВ₁), КЖ и контроль астмы (70%). Нам ранее было показано, что в течение 5-летнего лечения препаратами ГИБТ у больных ТБА отмечалось быстрое и стойкое снижение показателей Т2-воспаления (ЭОЗ и FeNO), что сопровождалось выраженным и стойким снижением частоты обострений, уменьшением зависимости от СГКС, но доля пациентов с ФО ДП значимо не менялась [27]. Соответственно, при отборе пациентов с ТБА для последующего лечения, в том числе препаратами биологической терапии, однократной оценки маркеров Т2-воспаления недостаточно, что подтверждает рекомендация GINA⁴ о желательности трехкратной оценки.

Представляется целесообразным комбинировать данные о клинических фенотипах ТБА и выявляемые воспалительные характеристики. В работе T.N. Tran et al. 2016 г. изучалось сочетание атопической, эозинофильной и Т2-астмы и было получено, что в общей популяции больных астмой около 70% имели один из этих фенотипов [28]. В исследовании ADEPT на протяжении года наблюдался 51 пациент с ТБА и было показано, что в группе средние значения как клинических характеристик, так и биомаркеров были стабильны, хотя имелась индивидуальная вариабельность. В частности, при тяжелой астме стабилен был низкий уровень контроля более 1,5 балла согласно вопроснику ACQ-7, величина отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, хорошая воспроизводимость получена для FeNO, причем значения FeNO < 35 ppb были более стабильны, чем FeNO > 35 ppb [29]. При помощи кластерного анализа в международном исследовании тяжелой БА (SARP) устойчиво выделялись, в частности, группы больных с определенными клиническими и воспалительными характеристиками:

- 1) аллергическая астма с ранним дебютом,
- 2) аллергическая астма с ранним дебютом, которая впоследствии приобрела среднетяжелое и тяжелое течение,
- 3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом,
- 4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее стабильными фенотипами ТБА в течение 5 лет являлись аспириновый и сочетания с ХОБЛ, менее стабильными были фенотип с ФО ДП и атопический. В значительной степени подвергались обратному развитию фенотип ГЗТБА (стабильность 55%) и с частыми (2 и более) обострениями (стабильность 28%).



Поступила / Received 30.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 22.09.2024

⁴ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

Список литературы / References

- Clough JB. Phenotype stability in asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(1 Suppl.):22–36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s1022.x>.
- Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1111/all.12445>.
- Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):550–560. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0156oc>.
- Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur Respir J*. 2022;60(6):2103226. <https://doi.org/10.1183/13993003.03226-2021>.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00009–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2019>.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804093>.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403291>.
- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P et al. Frequent exacerbators—a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–221. <https://doi.org/10.1111/cea.12179>.
- Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J*. 2016;47(2):499–509. <https://doi.org/10.1183/13993003.00284-2015>.
- Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711–716. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90292-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90292-2).
- James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30(1):134–155. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146905>.
- Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007;132(6):1882–1889. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0713>.
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1505–1510. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912772>.
- Dolnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, Gomes HA, Ferezian S, Mulder A et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1090–1097.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.032>.
- Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res*. 2011;12(1):1. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-1>.
- Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):830–837. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.003>.
- Haahela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med*. 1994;331(11):700–705. <https://doi.org/10.1056/nejm199409153311103>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Реброва СА, Асатиани НЗ. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой по данным ретроспективного исследования. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(1):87–89. <https://doi.org/10.36691/RJA76>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Rebrova SA, Asatiani NZ. Stability of fixed airflow limitation in patients with bronchial asthma: a retrospective study. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1):87–89. <https://doi.org/10.36691/RJA76>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Реброва СА, Асатиани НЗ. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(51):130–131. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yukoex>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Rebrova SA, Asatiani NZ. Stability of fixed airflow limitation in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(51):130–131. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yukoex>.
- Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, Papi A. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000476. <https://doi.org/10.1183/13993003.00476-2020>.
- Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):79–86. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.006>.
- Hanania NA, Fortis S, Haselkorn T, Gupta S, Mumneh N, Yoo B et al. Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of EXTRA. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):222–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.006>.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>.
- Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.011>.
- Li H, Zhang Q, Wang J, Gao S, Li C, Wang J et al. Variability of Type 2 inflammatory markers guiding biologic therapy of severe asthma: A 5-year retrospective study from a single tertiary hospital. *World Allergy Organ J*. 2021;14(9):100547. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100547>.
- Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1111/all.12445>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):240–245. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Tерапевтический Архив*. 2024;96(3):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.
- Silkoff PE, Laviolette M, Singh D, FitzGerald JM, Kelsen S, Backer V et al. Longitudinal stability of asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) study. *Respir Res*. 2016;17:43. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0360-5>.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; sergeevagr@mail.ru

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; emelav@inbox.ru

Information about the authors:

Galina R. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeevagr@mail.ru

Aleksandr V. Emelyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; emelav@inbox.ru

Респираторная поддержка и кислородотерапия на дому: клинические результаты проспективного observationalного исследования

С.Н. Авдеев¹, Д.В. Невзорова¹, Г.Е. Иванова², Г.С. Лебедев¹, Н.А. Супонева³, М.В. Авксентьева^{1,4}, Р.И. Шабуров⁵, Е.С. Ларин^{6,7}, А.Н. Комаров⁸, Г.Н. Левицкий⁹, С.Е. Назаров¹⁰, З.М. Мержоева¹, Н.А. Карчевская¹¹, А.В. Морев¹, В.А. Мовсисян⁶, А.С. Васильева¹², Х.С. Дельмаева^{1,13}, А.О. Быков^{2,14}, Б.Е. Первозванский¹⁵, В.В. Ткаченко¹⁵, К.А. Крохин^{1,15}, Г.С. Нуралиева¹⁵, galia32@yandex.ru

- ¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
- ³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
- ⁴ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский переулок, д. 10, стр. 5
- ⁵ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина имени Н.А. Семашко»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2, стр. 1
- ⁶ Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4
- ⁷ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9
- ⁸ Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие»; 127051, Россия, Москва, Алтуфьевское шоссе, д. 40г
- ⁹ Благотворительный фонд помощи больным боковыми амиотрофическим склерозом имени Н.И. Левицкой; 105066, Россия, Москва, ул. Нижняя Красносельская, д. 35, стр. 9
- ¹⁰ ООО «Инкомед»; 117342, Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 17 б
- ¹¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3
- ¹² Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова; 129090, Россия, Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 1, стр. 3
- ¹³ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4
- ¹⁴ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, поселок Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8
- ¹⁵ Центр развития стационарозамещающих технологий и медицины на дому; 109052, Россия, Москва, Рязанский проспект, д. 36

Резюме

Введение. Болезни органов дыхания занимают одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. Основным осложнением течения респираторных заболеваний является дыхательная недостаточность, для лечения которой применяется длительная кислородотерапия и респираторная поддержка: неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких. Зарубежные исследования свидетельствуют о широкой распространенности использования респираторной поддержки и кислородотерапии на дому (РПИК на дому) у пациентов, нуждающихся в т.ч. в паллиативной медицинской помощи.

Цель. Оценить клиническую эффективность применения технологии РПИК на дому.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 пациентов с хронической дыхательной недостаточностью. Пациентам применяли медицинскую технологию РПИК на дому согласно протоколу исследования. В зависимости от типа РПИК на дому все пациенты были разделены на три группы: длительной кислородотерапии – 47 человек, неинвазивной вентиляции легких – 43, инвазивной вентиляции легких – 8. Оценивались параметры пациентов на иницирующем визите и трех последующих. Пациенты наблюдались в течение 9 мес.

Результаты. В ходе исследования было отмечено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов ХДН (значение шкал САТ и mMRC) и улучшение качества жизни и общего состояния пациента (значение опросника SF-36 и шкале Карновского). В ходе исследования 38 больным потребовалась госпитализация: из них у 8 госпитализация была связана с обострением гиперкапнической ОДН. Частота благополучных исходов составила 87 случаев.

Выводы. Исследование показало, что РПИК на дому является эффективной, безопасной и клинически обоснованной технологией для больных с ХДН, проведение которой уменьшает проявление клинических симптомов, уменьшает число госпитализаций, снижает летальность, улучшает качество жизни, а также демонстрирует эффективность применения респираторного оборудования на дому, а также телемедицинских технологий.

Ключевые слова: длительная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких, респираторная поддержка и кислородотерапия на дому, дыхательная недостаточность, паллиативная медицинская помощь

Для цитирования: Авдеев СН, Невзорова ДВ, Иванова ГЕ, Лебедев ГС, Супонева НА, Авксентьева МВ, Шабуров РИ, Ларин ЕС, Комаров АН, Левицкий ГН, Назаров СЕ, Мерзоева ЗМ, Карчевская НА, Морев АВ, Мовсисян ВА, Васильева АС, Дельмаева ХС, Быков АО, Первозванский БЕ, Ткаченко ВВ, Крохин КА, Нуралиева ГС. Респираторная поддержка и кислородотерапия на дому: клинические результаты проспективного обсервационного исследования. *Медицинский совет*. 2024;18(20):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-419>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Respiratory support and oxygen therapy at home: Clinical results of the prospective observatory study

Sergey N. Avdeev¹, Diana V. Nevzorova¹, Galina E. Ivanova², Georgy S. Lebedev¹, Natalia A. Suponeva³, Maria V. Avxentyeva^{1,4}, Rafik I. Shaburov⁵, Egor S. Larin^{6,7}, Alexander N. Komarov⁸, Gleb N. Levitsky⁹, Sergey E. Nazarov¹⁰, Zamira M. Merzhoeva¹, Natalia A. Karchevskaya¹¹, Andrey V. Morev¹, Vagram A. Movsisyan⁶, Anastasia S. Vasilyeva¹², Kheda S. Delmaeva^{1,13}, Andrey O. Bykov^{2,14}, Boris E. Pervozvanskiy¹⁵, Vadim V. Tkachenko¹⁵, Kirill A. Krokhin^{1,15}, Galiya S. Nuralieva¹⁵, galia32@yandex.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Scientific Centre for Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

⁴ Centre for Expertise and Quality Control of Healthcare; 10, Bldg. 5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia

⁵ Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine named after N.A. Semashko"; 2, Bldg. 1, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

⁶ Hospital for the Veterans of War No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia

⁷ Scientific and Research Institute for the Organization of Healthcare and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁸ National Center for the Development of the Technologies for the Social Support and Rehabilitation "Doverie"; 40g, Altufievskoe Shosse, Moscow, 127051, Russia

⁹ Charity Fund for Assistance of ALS Patients named after N.I. Levitskaya; 35, Bldg. 9, Nizhnyaya Krasnoselskaya St., Moscow, 105066, Russia

¹⁰ Incomed LLC; 17b, Butlerova St., Moscow, 117342, Russia

¹¹ Scientific and Research Institute of the Emergency Healthcare named after N.V. Sklifosovskiy; 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

¹² Station for Emergency Medical Care named after A.S. Puchkov; 1, Bldg. 3, 1st Koptelskiy Lane, Moscow, 129090, Russia

¹³ City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Lane, Moscow, 115446, Russia

¹⁴ Moscow Multidisciplinary Clinical Centre "Kommunarka"; 8, Sosenskiy Stan, Settlement Kommunarka, Moscow, 108814, Russia

¹⁵ Centre for the Development of Outpatient Medical Technologies and Home-Based Medical Care; 3b, Ryazhanskiy Ave., Moscow, 109052, Russia

Abstract

Introduction. Respiratory diseases are number one in the structure of general morbidity of the population of the Russian Federation. The main complication of respiratory diseases is respiratory failure, which may be treated with long-term oxygen therapy (LTOT) and respiratory support (RS): non-invasive mechanical lung ventilation (NIV) and invasive mechanical lung ventilation (IV). International medical experience indicates a widespread enough implementation of respiratory support and oxygen therapy at home (RS and OT at home) for patients including those requiring palliative medical care.

Aim. The purpose of the study was to evaluate the clinical results of implementation of respiratory support and oxygen therapy at home.

Materials and methods. The study included 98 patients with chronic respiratory failure (CRF). All patients used RS and OT at home according to the Study Protocol. All patients were divided into 3 groups: LTOT – 47 patients, NIV in combination or without LTOT – 43 patients, IV in combination or without LTOT – 8 patients. The estimated parameters of the patients' condition were measured at the initiating visit and three subsequent control sessions. The planned duration of the Study was 9 months.

Results. During the Study, a statistically significant decrease in the severity of symptoms of respiratory failure was noted (CAT and mMRC scales) as well as an improvement in the quality of life and the general condition of the patient (SF-36 questionnaire and Karnovsky scale). During the study, 38 patients required hospitalization: in 8 cases hospitalization was associated with an exacerbation of CRF. The number of successful outcomes was 87 cases.

Conclusion. The Study showed that RS and OT at home is an effective and safe medical technology for patients with CRF, which reduces the manifestation of symptoms, improves the quality of life, reduces the number of hospitalizations associated with exacerbation of respiratory failure, reduces mortality, and demonstrates the effectiveness of using a modern respiratory equipment at home, as well as telemedicine technologies.

Keywords: long-term oxygen therapy, noninvasive mechanical lung ventilation, invasive mechanical lung ventilation, respiratory support and oxygen therapy at home, respiratory failure, palliative care

For citation: Avdeev SN, Nevzorova DV, Ivanova GE, Lebedev GS, Suponeva NA, Avxentyeva MV, Shaburov RI, Larin ES, Komarov AN, Levitsky GN, Nazarov SE, Merzhoeva ZM, Karchevskaya NA, Morev AV, Movsisyan VA, Vasilieva AS, Delmaeva KhS, Bykov AO, Pervozvanskiy BE, Tkachenko VV, Krokhin KA, Nuralieva GS. Respiratory support and oxygen therapy at home: Clinical results of the prospective observatory study. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):70–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-419>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict on interests.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата, болезни органов дыхания занимают одно из лидирующих мест в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации¹. Одним из серьезных осложнений у тяжелых пациентов с респираторной патологией является дыхательная недостаточность: гипоксемическая и гиперкапническая. Хорошо известно и изучено, что эти факторы укорачивают жизнь пациентов [1]. Так, каждое снижение показателя парциального давления кислорода (PaO_2) на 5 мм рт. ст. повышает риск летального исхода на 67%, а каждое повышение показателя парциального давления углекислого газа (PaCO_2) на 5 мм рт. ст. повышает риск летального исхода на 100% [2]. Для лечения пациентов с гипоксемической хронической дыхательной недостаточностью применяется длительная кислородотерапия (ДКТ). Согласно рекомендациям, в настоящее время выработаны абсолютно четкие показания к назначению ДКТ: снижение PaO_2 ниже отметки 55 мм рт. ст. и снижение уровня насыщения крови кислородом – сатурации (SaO_2) ниже уровня 90% [3]. Эффективность ДКТ доказана многочисленными международными рандомизированными исследованиями начиная с 1980-х гг. [4].

Респираторная поддержка применима у пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью. Показания к неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) также широко изучены, и основным из них является наличие хронической дневной или ночной гиперкапнии, когда показатель PaCO_2 превышает уровень 50 мм рт. ст. [5]. Рандомизированные клинические исследования также доказывают эффективность этой технологии [6]. Дальнейшее прогрессирование хронической дыхательной недостаточности приводит к необходимости применения технологии инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Международный медицинский опыт свидетельствует о достаточно широкой распространенности использования респираторной поддержки и кислородотерапии на дому (РПик на дому) у пациентов, нуждающихся в т.ч. в паллиативной медицинской помощи.

Распространенность РПик на дому в Северной Европе составляет, по разным оценкам, от 31 до 48 человек на 100 000 населения, во Франции за 2006–2019 гг. количество пациентов, получающих РПик

на дому, увеличилось на 117% и достигло более чем 245 000 человек [7–9].

В настоящий момент в российской научной литературе нет консолидированной оценки практики оказания РПик на дому, в т.ч. с точки зрения безопасности применения данной технологии и ее клинической эффективности.

С целью устранения этого пробела в 2020 г. был сформирован Консорциум по респираторной поддержке и кислородотерапии на дому (Консорциум), который выступил организатором и спонсором проведения первого в России проспективного обсервационного клинико-экономического исследования «Изучение стоимости, эффективности и безопасности респираторной поддержки и кислородотерапии на дому» (КЭИ).

КЭИ было проведено в 2021–2023 гг. на базе Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основной целью КЭИ выступала оценка затрат на ведение пациентов с хронической дыхательной недостаточностью (ХДН), применяющих медицинскую технологию РПик на дому. Предполагалось, что полученные расчеты могут быть положены в обоснование нового тарифа на РПик на дому в системе обязательного медицинского страхования в рамках применения технологии «стационар на дому» [10].

Однако **целью** данной статьи является именно исследование и оценка полученных клинических результатов применения технологии РПик на дому.

Целями данного исследования являются:

- оценка эффективности РПик на дому у больных с ХДН путем контроля за показателями газообмена, симптомов, связанных с нарушением функций дыхания, а также прочих показателей здоровья;
- оценка летальности и количества повторных госпитализаций в связи с обострением ХДН у пациентов, применяющих технологию РПик на дому;
- оценка качества жизни пациентов, применяющих технологию РПик на дому;
- оценка безопасности и переносимости РПик на дому у пациентов с ХДН;
- оценка возможности дистанционной передачи медицинских данных и применения телемедицинских технологий в рамках технологии РПик на дому;
- изучение парка доступного респираторного оборудования для РПик на дому.

¹ Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Раздел «Здравоохранение». Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2021 г. в исследование было включено 98 пациентов с заболеваниями, осложненными ХДН, из шести субъектов Российской Федерации: Москвы, Московской, Владимирской, Костромской, Ярославской областей, Чувашской Республики. Все пациенты применяли медицинскую технологию РПИК на дому согласно протоколу исследования.

Клиническими базами для поиска пациентов и назначения РПИК на дому выступили кафедра пульмонологии Сеченовского Университета, Федеральный научно-практический центр паллиативной помощи Сеченовского Университета и лечебные учреждения Москвы.

Критериями включения пациента являлись:

- пол – мужской или женский;
- возраст – старше 18 лет;
- наличие у пациента диагностированного заболевания, сопровождаемого дыхательной недостаточностью;
- назначенная (либо возможная к назначению) РПИК на дому;
- согласие пациента участвовать в исследовании (информированное добровольное согласие).

Критериями исключения пациента из исследования являлось появление любых состояний, которые ухудшали его прогноз, а также выздоровление или смерть.

Планируемая длительность участия пациента в исследовании составляла 9 мес.

Консорциумом был сформирован парк современного респираторного и вспомогательного оборудования, которое, согласно медицинским назначениям, передавалось пациентам безвозмездно для проведения РПИК на дому. После окончания КЭИ предполагалось, что все оборудование оставалось у пациента для продолжения РПИК на дому. Замененное оборудование, принадлежавшее пациенту, также оставалось у него.

Согласно протоколу исследования, пациент с ХДН, получив назначение РПИК на дому, использовал услуги медицинского и технического провайдеров.

Медицинский провайдер – лицензированная организация, оказывающая пациенту медицинские услуги на дому, связанные с РПИК, и осуществляющая динамическое наблюдение за состоянием пациента. В штат медицинского провайдера входят медицинские работники соответствующей квалификации. Медицинский провайдер нес ответственность за корректное занесение медицинской информации в индивидуальную регистрационную карту (ИРК) пациента, которая впоследствии стала источником данных для анализа. Медицинский провайдер также заносил соответствующую информацию в медицинскую информационную систему (МИС) согласно требованиям законодательства.

Технический провайдер – лицензированная организация, которая администрировала парк респираторного оборудования, сформированный для целей исследования, осуществляла контроль за его техническим состоянием на дому у пациента, доставку и забор соответствующего оборудования и расходных материалов, техническое

обслуживание оборудования, а также оказывала помощь специалистам медицинского провайдера при настройке оборудования, замене расходных материалов и решении прочих технических вопросов. Важной функцией технического провайдера была оценка социально-бытовых условий места оказания услуги РПИК на дому перед инициацией пациента.

Для удобства пациентов, а также в целях своевременного реагирования на возможные медицинские и технические проблемы, связанные с РПИК на дому, в режиме 24/7 работал колл-центр с дежурными специалистами медицинского и технического провайдеров.

Для сбора, хранения и обработки использовались только обезличенные данные. Для этого для каждого пациента был сформирован индивидуальный идентификационный код. Доступ к персональным и медицинским данным пациентов при этом допускался только для лиц, имеющих отношение к лечению пациентов.

Риски гражданской ответственности медицинского и технического провайдеров в рамках проводимого КЭИ были застрахованы в СПАО «Ингосстрах».

В течение срока исследования протоколом был установлен план визитов пациента на дому специалистами медицинского и технического провайдеров.

Для оценки клинической эффективности РПИК на дому, а также качества жизни пациентов в рамках проводимого исследования собиралась следующая информация:

1. Антропометрические и демографические данные пациента. Диагноз основного заболевания, потребовавший проведение РПИК. Сопутствующие заболевания.
2. Среднее время РПИК в день. Применяемое оборудование и режимы его работы.
3. Температура тела, частота дыхательных движений (ЧДД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).
4. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД/ДАД).
5. Показатель SpO₂.
6. Опросник SF-36 – оценка качества жизни пациента.
7. Опросник EQ-5D-5L – оценка состояния здоровья пациента.
8. Шкала Карновского – оценка общего состояния пациента.
9. Шкала CAT (COPD Assessment Test) – опросник для оценки влияния болезни на повседневную жизнь пациента.
10. Шкала mMRC – оценка одышки у пациента.
11. Шкала BSCC (Breathlessness, Cough and Sputum Test) – оценка одышки, кашля и выделения мокроты у пациента.
12. Шкала Borg – оценка одышки у пациента.
13. Показатели газового состава артериальной крови.
14. Показатели функций внешнего дыхания.
15. Данные о госпитализациях и вызовах бригад скорой и неотложной медицинской помощи.
16. Специально разработанный для исследования опросник РПИК-33 (HOT-33).

Вышеперечисленные показатели фиксировались в рамках иницирующего и контрольных визитов. Для анализов газового состава артериальной крови использовался

портативный газовый анализатор крови Abbott i-STAT (производства США), а для оценки функций внешнего дыхания – портативный спироанализатор MIR Spirodoc (производства Италии). Для дополнительной оценки удовлетворенности пациентов качеством услуги РПИК на дому проводились регулярные телефонные опросы.

Для оценки безопасности РПИК на дому производилось фиксирование в ИРК для всех пациентов на протяжении всего срока исследования нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением технологии (НЯ – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, к которому применялась медицинская технология, независимо от причинно-следственной связи с ее применением; СНЯ – нежелательное медицинское событие, которое приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных событий).

Для оценки переносимости РПИК на дому в ИРК пациента фиксировалась частота непредвиденных нежелательных реакций (ННР), которые привели к отмене применения медицинской технологии (ННР – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта исследования, к которому применяется медицинская технология, независимо от причинно-следственной связи с ее применением. Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (например, отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением медицинской технологии, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением медицинской технологии). В случае возникновения НЯ, СНЯ и ННР исследователь должен был предпринять все необходимые меры для оказания пациенту соответствующей квалифицированной медицинской помощи.

При выборе оборудования для оказания РПИК на дому исследователи придерживались мультибрендового подхода (никакому производителю не было дано особых предпочтений при формировании парка оборудования). Единственным условием было наличие соответствующей разрешительной документации для использования медицинского оборудования на территории Российской Федерации. Вся информация об используемом оборудовании, режимах его работы и замены расходных материалов фиксировалась в ИРК пациента. В ряде случаев при необходимости применялось резервирование оборудования непосредственно у пациента. В остальных случаях предполагалось, что в случае поломки респираторного оборудования оно будет заменено технической службой в кратчайшее время (как правило, в течение того же дня). Протокол исследования устанавливал, что все сертифицированные расходные материалы заменялись в установленные производителями сроки.

В течение исследования на практике был сформирован набор необходимого респираторного и вспомогательного оборудования для эффективного оказания РПИК на дому. Для бесперебойного обеспечения функций дыхания, что особенно актуально пациентам на ИВЛ, получающим РПИК в круглосуточном режиме, необходимо наличие преднастроенных аппаратов ИВЛ в резерве непосредственно на дому у пациента.

Статистические расчеты были выполнены с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26.0.0.0, и среды вычислений Python 3.9.7 (библиотеки для статистического анализа SciPy, Statistics, библиотеки визуализаций Matplotlib и Plotly). Показатели оценивались в следующих контрольных точках: при иницирующем визите и далее при трех контрольных визитах. Для непрерывных показателей в каждой контрольной точке был выполнен описательный анализ данных с указанием числа наблюдений (N) и расчетом параметров описательной статистики: среднего арифметического (Mean, μ), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (SEM), 95%-ного доверительного интервала среднего, медианы (Me), 95%-ного доверительного интервала медианы, максимального значения (Max), минимального значения (Min) и первого квартиля (Q1), третьего квартиля (Q3). Также выполнены визуализации распределений показателей в контрольных точках. Статистические сравнения проводились при априорном уровне значимости (вероятность ошибки первого рода), равном 0,05. Для интервальной оценки использовались 95%-ные двусторонние доверительные интервалы. Для показателей, распределенных нормально или близко к нормальному, для оценки достоверности изменения среднего значения в контрольных точках за время исследования применялись однофакторный дисперсионный критерий ANOVA (для всех наблюдений), дисперсионный анализ повторных наблюдений (для пациентов, данные по которым собраны во всех четырех визитах), множественные сравнения с поправкой Тьюки при соблюдении и с поправкой Тамхейна при несоблюдении условия равенства дисперсий. Для оценки равенства дисперсий применялся критерий Левиня. В случае достоверного изменения среднего значения в контрольных точках выполнялась визуализация среднего значения с 95%-ным доверительным интервалом. Для показателей, распределенных ненормально, для оценки достоверности изменений значений в контрольных точках применялись непараметрический Н-критерий Краскала – Уоллиса (для всех наблюдений) и критерий достоверности сдвига Фридмана (для пациентов, данные по которым собраны во всех четырех визитах) с дальнейшим попарным сравнением с поправкой Бонферрони. Для оценки нормальности распределения значений использовались критерии Шапиро – Уилка, оценка значений асимметрии и эксцесса, а также визуальный метод анализа графика «квантиль – квантиль».

Протокол исследования предусматривал наличие внешнего мониторинга, который проводился как в течение хода исследования путем случайного контроля работы выездных бригад и заполняемых в ходе визитов ИРК,

так и по результатам исследования в целях выявления возможных ошибок документирования. Требования проведения мониторинга соответствуют стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) согласно ГОСТ Р 52379-2005, утвержденному Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 г. №232-ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор пациентов в исследование производился с июля 2021 г. по февраль 2023 г. Среди диагнозов пациентов преобладали ХОБЛ [11], постковидный синдром и синдром ожирения, сопровождаемый альвеолярной гиповентиляцией [12]. Всего же в исследовании приняли участие пациенты с 17 различными первичными нозологиями (рис. 1).

Оцениваемые параметры состояния пациентов измерялись на иницирующем визите и трех последующих контрольных. Между иницирующим визитом и контрольным визитом 1 в среднем проходило 99 дней ($SD = 22,9$), между иницирующим визитом и контрольным визитом 2 – 189 дней ($SD = 25,0$), между иницирующим визитом и контрольным визитом 3 – 271 день ($SD = 12,9$). Всего было проведено 998 визитов на дому медицинским и техническим провайдерами.

В зависимости от типа РПик на дому все пациенты были разделены на три группы:

- Длительная кислородотерапия (ДКТ) – 47 пациентов.
- Неинвазивная искусственная вентиляция легких (НВЛ) в сочетании с ДКТ и без – 43 пациента.
- Инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в сочетании с ДКТ и без – 8 пациентов.

Доля мужчин составила 60,2% ($n = 59$). Большинство пациентов проживало в Москве (73,5%, $n = 72$). Средний возраст пациента составлял 61 год ($\sigma = 15,2$,

$\min = 25$, $\max = 92$). Пациенты в группе ИВЛ в среднем были на 14 лет моложе, чем в группе ДКТ ($\mu = 48,5$ [95% ДИ 34,98–62,02] vs $\mu = 62,39$ [95% ДИ 57,85–66,94], $p = 0,042$). Средний индекс массы тела пациентов составил 28,91 кг/м² (95% ДИ 26,94–30,89, $\min = 12,80$, $\max = 64,22$).

Инвалидность различной группы была установлена у 73,5% пациентов ($n = 72$): инвалидность 1-й группы у 22 человек (22,4%), инвалидность 2-й группы у 38 человек (38,8%), инвалидность 3-й группы у 10 человек (10,2%). Пациенты с 1-й группой инвалидности в среднем были на 12 лет моложе, чем пациенты без инвалидности ($\mu = 52,18$ [95% ДИ 44,13–60,23] vs $\mu = 64,27$ [95% ДИ 58,73–69,81], $p = 0,042$). Пациенты на ИВЛ были только среди пациентов с 1-й (27,3% от пациентов с 1-й группой, $n = 6$) и со 2-й (5,3% от пациентов со 2-й группой, $n = 2$) группой инвалидности.

Среди пациентов, включенных в исследование, были пациенты, признанные нуждающимися в паллиативной медицинской помощи ($n = 18$, группы НВЛ и ИВЛ). В связи со спецификой паллиативных пациентов исследователям пришлось столкнуться не только с проблемами этих пациентов, непосредственно связанными с дыхательной системой, но и с другими медицинскими и немедицинскими аспектами [13].

Анализ продолжительности использования РПик на дому показал, что круглосуточно ее использовали 37 пациентов (37,8%): 85,7% (7 из 8) пациентов в группе ИВЛ, 49% (25 из 51) в группе ДКТ и 12,8% (5 из 39) в группе НВЛ. Среди пациентов, которые использовали РПик на дому некруглосуточно ($n = 61$), среднее время составило 9 ч 40 мин (9,66) (95% ДИ 8,52–10,80, $\min = 0$, $\max = 20$ ч, $Q_1 = 7$, $Q_2 = 9$, $Q_3 = 12$).

В ходе исследования было отмечено статистически достоверное ($p < 0,001$) улучшение качества жизни и общего состояния пациента. Среднее значение оценки качества жизни по опроснику SF-36, проведенной на иницирующем визите, составило 77,9 балла (95% ДИ 74,2–81,6). Такая низкая оценка качества жизни отражает тяжесть и бремя имеющихся заболеваний [14]. В ходе исследования средняя оценка достигла максимального значения в 93,7 балла на контрольном визите 3 (95% ДИ 88,4–98,9) (рис. 2).

Среднее значение оценки состояния здоровья по опроснику EQ-5D-5L среди всех пациентов увеличилось к концу исследования на 17,3 балла с 42,0 (95% ДИ 37,3–46,7) до 59,3 (95% ДИ 52,7–65,9) (рис. 3).

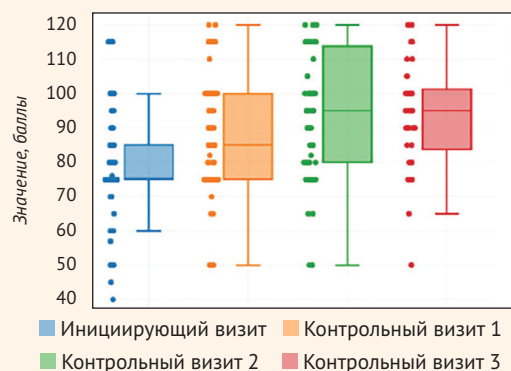
Среднее значение оценки общего состояния пациента по шкале Карновского среди всех пациентов достоверно увеличилось к концу исследования на 8 баллов с 54,7

● **Рисунок 1.** Диагнозы пациентов, включенных в исследование
● **Figure 1.** Diagnoses of patients included in the study



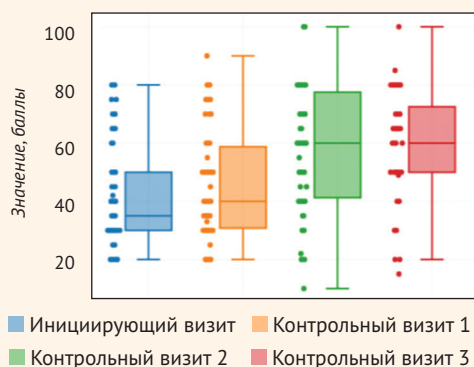
● **Рисунок 2.** Распределение значений оценки качества жизни по опроснику SF-36

● **Figure 2.** Distribution of quality-of-life scores measured by SF-36 scale



● **Рисунок 3.** Распределение значений оценки здоровья по опроснику EQ-5D-5L

● **Figure 3.** Distribution of health scores measured by SF-36 scale



(95% ДИ 51,6–57,8) до 62,7 (95% ДИ 59,1–66,4). Максимальное значение средней оценки по шкале Карновского (67 [95% ДИ 63,2–70,9] баллов) достигнуто ко второму контрольному визиту (рис. 4). Улучшение оценки общего состояния по шкале Карновского отмечено во всех трех группах терапии (ДКТ, НВЛ и ИВЛ).

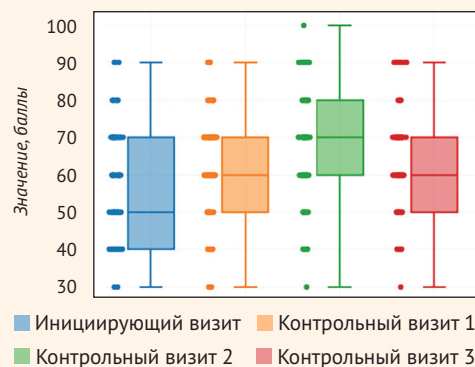
Анализ данных о содержании pO_2 и CO_2 в артериальной крови и оксигенации по данным периодической спирометрии показал, что на фоне проводимой РПМК на дому у 90% пациентов не отмечался рецидив гиперкапнической ОДН с развитием респираторного ацидоза. Среднее значение этих показателей оставалось стабильным в ходе исследования. Отмечена тенденция роста среднего значения парциального напряжения кислорода без значимой статистической достоверности (таблица).

Средняя частота дыхания (ЧДД) с момента иницирующего визита к третьему контрольному визиту снизилась на 1,4 в минуту (95% ДИ 0,11–2,78, $p = 0,028$), и особенно выражено на 1,9 в минуту (95% ДИ 0,08–3,79, $p = 0,037$) среди пациентов на НВЛ (рис. 5).

В ходе исследования отмечено достоверное снижение средних значений дефицита оснований и среднего содержания гидрокарбоната крови. Среднее значение дефицита оснований достоверно снизилось с момента первого контрольного визита к третьему контрольному визиту

● **Рисунок 4.** Распределение значений оценки общего состояния по шкале Карновского

● **Figure 4.** Distribution of health scores measured by EQ-5D-5L scale



● **Таблица.** Данные PaCO_2 , PaO_2 и SpO_2

● **Table.** Values of PaCO_2 , PaO_2 and SpO_2

Параметр	Визит	n	Mean	SEM	95% ДИ		SD	Min	Max
PaCO_2 , мм рт. ст.	ИВ	49	43,68	1,47	40,73	46,63	10,27	24,80	73,60
	KB1	62	45,22	0,95	43,32	47,11	7,45	30,00	63,80
	KB2	59	45,38	1,33	42,71	48,05	10,25	29,00	80,00
	KB3	60	44,12	0,98	42,17	46,08	7,56	26,00	65,00
PaO_2 , мм рт. ст.	ИВ	41	57,56	3,24	51,02	64,10	20,73	18,00	100,00
	KB1	57	65,91	2,59	60,73	71,10	19,55	27,00	96,00
	KB2	56	64,90	2,72	59,44	70,35	20,37	18,00	97,00
	KB3	57	66,47	2,44	61,58	71,37	18,45	20,00	94,00
SpO_2 , %	ИВ	97	93,78	0,39	93,01	94,55	3,82	78,00	99,00
	KB1	87	93,98	0,44	93,11	94,84	4,06	80,00	99,00
	KB2	78	94,18	0,41	93,36	95,00	3,64	81,00	99,00
	KB3	73	94,52	0,44	93,65	95,40	3,75	83,00	99,00

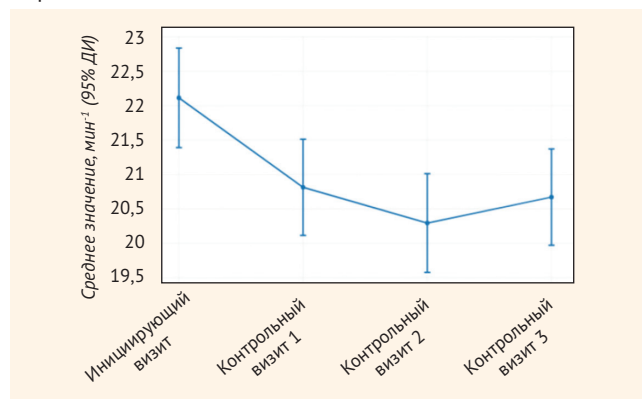
с 4,32 ммоль/л (95% ДИ 3,45–5,19) до 2,72 ммоль/л (95% ДИ 2,07–3,38), ($p = 0,043$). Среднее значение HCO_3^- среди пациентов на НВЛ достоверно снизилось с момента первого контрольного визита к третьему контрольному визиту на 2,94 пункта (95% ДИ 0,223–5,647): $\mu = 31,57$ [95% ДИ 29,21–33,92] vs $\mu = 28,52$ [95% ДИ 27,60–29,46] ($p = 0,029$).

Результаты спирометрии показали тенденцию к улучшению функции внешнего дыхания, однако без значимой статистической достоверности. На рис. 6 представлены данные об изменении средних значений двух показателей спирометрии: ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) и $\text{ОФВ}_{0.1}$ (объем форсированного выдоха за 1 с).

Оценка симптомов, связанных с нарушением функций дыхания, проводилась по четырем диагностическим шкалам. Среднее значение шкалы CAT среди пациентов

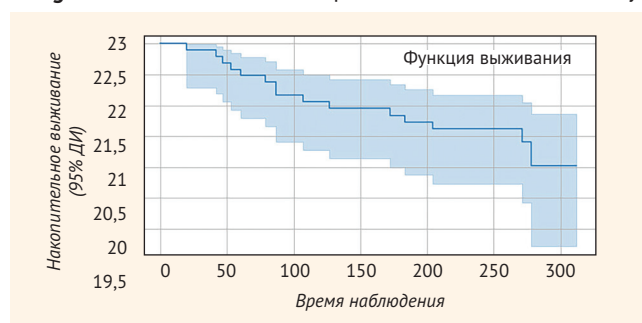
● **Рисунок 5.** Изменение среднего значения частоты дыхания у пациентов

● **Figure 5.** Change in the average respiratory rate in patients



● **Рисунок 7.** Функция выживаемости пациентов, включенных в исследование

● **Figure 7.** Survival function of patients included in the study



с момента иницирующего визита достоверно снизилось уже к первому контрольному визиту на 4,00 пункта (95% ДИ 0,29–7,73, $p = 0,029$). К третьему контрольному визиту разница составляла 5,00 пункта (95% ДИ 1,15–8,85, $\mu = 23,05$ [95% ДИ 21,05–25,04] vs $\mu = 18,04$ [95% ДИ 15,87–20,22], $p = 0,002$). Среднее значение шкалы mMRC достоверно снизилось с момента иницирующего визита ко второму контрольному визиту (непараметрический тест, $p = 0,023$). Достоверных изменений средних значений по шкалам Borg и BCSS не выявлено.

В ходе исследования 38 больным потребовалась госпитализация. Из них плановая госпитализация – у 30 больных, и лишь у 8 больных госпитализация была связана с обострением гиперкапнической ОДН. Частота благополучных исходов среди больных исследования составила 87 случаев.

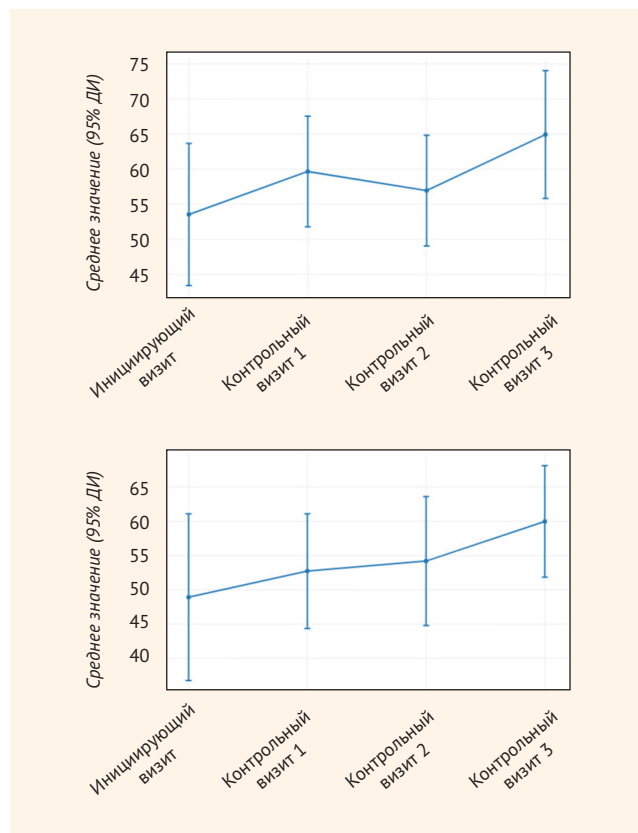
В течение исследования не было зафиксировано ни одного СНЯ, НЯ или ННР, т.к. все отклонения в параметрах дыхания пациентов регистрировались и устранялись в короткий срок путем настройки оборудования или корректировки режимов его работы.

В ходе исследования умерло 13 пациентов со следующими диагнозами:

- ХОБЛ – 5 человек;
- интерстициальные заболевания легких – 3 человека;
- COVID-19 – 1 человек;
- муковисцидоз – 1 человек;

● **Рисунок 6.** Изменение средних значений показателей спирометрии ФЖЕЛ и ОФВ₁

● **Figure 6.** Changes in average spirometry FVC and FEV₁ values



- бульбарный синдром – 1 человек;
- боковой амиотрофический синдром – 1 человек;
- гистиоцитоз Лангерганса – 1 человек.

Распределение умерших по респираторным группам выглядело следующим образом: 9 пациентов из группы ДКТ, 3 пациента из группы НВЛ и 1 пациент из группы ИВЛ.

Медианная длительность наблюдения составила 267 дней (min = 18, max = 312, Q1 = 251,5, Q3 = 276, распределение ненормальное, критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,001$). Функция выживаемости представлена на рис. 7.

Все расходные материалы менялись в соответствии с рекомендациями производителей, все оборудование обслуживалось в регламентные сроки. Ни одного случая выхода оборудования из строя с необходимостью его замены на протяжении исследования зафиксировано не было.

Практика исследования показала, что для эффективного проведения НВЛ особое значение имел правильный подбор маски, что, во-первых, обеспечивало комфорт пациента, а во-вторых, исключало утечки и способствовало корректной работе оборудования. Для этой цели у медицинского провайдера на визите с собой всегда имелся набор масок разных производителей и размеров.

Средства потоковой дистанционной передачи медицинских данных о состоянии пациентов показали

свою эффективность. Такими устройствами было обеспечено 3 пациента (3,1% от общего числа пациентов). Полученные данные в т.ч. легли в основу анализа данных о медицинском состоянии пациентов. Использование телемедицинских технологий в виде видеоконсультаций со специалистами Сеченовского Университета (база исследования) было зафиксировано в ИРК пациентов 103 раза (10,3% от общего числе визитов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование явилось первым в России опытом оценки эффективности и безопасности проведения РПИК на дому у взрослых пациентов с ХДН в условиях реальной клинической практики.

Набор участников из доступной пациентской базы, их включение в исследование, а также назначение РПИК на дому происходило исходя из субъективного медицинского мнения исследователей. Они старались включить пациентов различных первичных диагнозов, обуславливающих наличие ХДН, требовавших разные формы РПИК на дому (ДКТ, НВЛ и ИВЛ) [15]. Об этом свидетельствует наличие 17 разных нозологий у 98 включенных в исследование пациентов и трех респираторных групп (ДКТ, НВЛ и ИВЛ). Применение РПИК на дому согласовано несколькими утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническими рекомендациями²:

- ID 603: J44. Хроническая обструктивная болезнь легких пункт 3.3);
- ID 677: J84.1. Идиопатический легочный фиброз (пункт 3.2.1);
- ID 372: E84. Кистозный фиброз (муковисцидоз) (пункт 3.1.11);
- проект: G12.2. Боковой амиотрофический склероз (пункт 3.1.2).

Только из оценки распространенности вышеперечисленных заболеваний, согласно клиническим рекомендациям, можно резюмировать, что в РПИК на дому в России имеют потребность не менее 150 000 пациентов.

Тем не менее порядок назначения, а также маршрутизация пациентов для перевода на РПИК на дому не ясны и не формализованы. Главным препятствием является отсутствие тарифа на оказание РПИК на дому в системе обязательного медицинского страхования. В реальной практике, чтобы получить данную услугу за счет государственных средств, пациент должен быть признан нуждающимся в паллиативной медицинской помощи. Исследование показало, что большинство пациентов (n = 80, 81,6%) не могли претендовать на данный статус, более того, многие из них вели активный образ жизни, а некоторые даже были постоянно трудоустроены.

В связи с вышеизложенным видится целесообразным проработать на уровне Министерства здравоохранения Российской Федерации вопрос поэтапного внедрения РПИК на дому. Безусловно, необходимо утверждение ведомственных правил и алгоритмов оказания РПИК

на дому, и результаты исследования могут стать одним из источников для формирования этих документов.

Исследование показало, что применение РПИК на дому имеет положительное влияние на клинические симптомы пациентов, а также способствует улучшению показателей газообмена. На фоне респираторной поддержки отмечалось снижение частоты дыхания. Средние значения содержания кислорода и углекислого газа, по данным анализа газового состава артериальной крови, а также сатурация, по данным пульсоксиметрии, стабильно улучшались [16].

В ходе исследования однозначно улучшилась оценка качества жизни пациентов. Также наблюдалось статистически достоверное и клинически значимое улучшение оценки пациентами состояния их здоровья.

На фоне проводимой терапии у 90 пациентов не отмечался рецидив гиперкапнической ОДН. Летальность составила 13,3%.

Безусловным положительным опытом исследования стало привлечение сторонних лицензированных медицинского и технического провайдеров для сопровождения РПИК на дому как для динамического контроля за состоянием пациента, так и для контроля за техническим состоянием применяемого оборудования, его обслуживанием и своевременной заменой расходных материалов. Данная практика применяется во многих странах, в т.ч. в которых оказание РПИК на дому покрывается системой государственного медицинского страхования (Франция, Италия и др.) [17]. Для дополнительного контроля качества работы таких провайдеров видится целесообразным введение государственного регулирования их работы либо контроль и их аккредитация в рамках профессиональных сообществ [18].

Безопасность применения РПИК на дому, а также ее переносимость в рамках исследования подтверждается отсутствием СНЯ, НЯ и ННР на протяжении всего срока проведения терапии на дому.

Исследование позволило оценить парк доступного оборудования для оказания медицинской услуги по РПИК на дому. На протяжении срока исследования не было зафиксировано случаев выхода оборудования из строя, что потребовало бы применения резервного оборудования и/или его подмены. Безусловно, это отчасти связано со своевременным обслуживанием и заменой расходных материалов согласно рекомендациям производителя. Однако, исходя из результатов исследования, сложно оценить, как повело бы себя основное и вспомогательное оборудование на более длительном горизонте его применения [19]. В данном случае видится целесообразным внедрение в России иностранного опыта независимого тестирования респираторного оборудования с точки зрения как его долговременной бесперебойной эксплуатации, так и работы исходя из заявленных производителем параметров [20]. Одним из таких положительных примеров является опыт французской некоммерческой ассоциации ANTADIR, которая регулярно проводит и публикует результаты независимого тестирования респираторного оборудования и расходных материалов, прежде всего масок для НВЛ³.

² Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.

³ Antadir Evaluation Technique. Available at: <https://antadir.com/evaluation-technique>.

Исследователями эффективно, хоть и не в большом объеме, применялись дистанционная передача медицинских данных и телемедицинские консультации.

Согласно потоковому телефонному опросу пациентов, средняя оценка удовлетворенности оказанными услугами по РПик на дому составила 4,9 балла из 5. Анализ опросников НОТ-33 (РПик-33) также показал высокую оценку качества жизни пациентов на РПик на дому.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что РПик на дому является эффективной, безопасной и клинически обоснованной технологией для больных с хронической дыхательной недостаточностью.

При проведении РПик на дому установлены:

- уменьшение симптомов дыхательной недостаточности;
- улучшение качества жизни пациентов;
- уменьшение числа госпитализаций, связанных с обострением дыхательной недостаточности;
- снижение летальности;
- эффективность применения современного парка респираторного оборудования на дому, а также телемедицинских технологий.

Видится целесообразным продолжить изучение практики применения РПик на дому на больших когортах пациентов с более продолжительным сроком наблюдения.

Поступила / Received 29.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2024

Принята в печать / Accepted 03.11.2024



Список литературы / References

- Vold ML, Aasebø U, Wilsaard T, Melbye H. Low oxygen saturation and mortality in an adult cohort: the Tromsø study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:9. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0003-5>.
- Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest*. 2005;127(6):1904–1910. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.1904>.
- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932–946. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>.
- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391–398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>.
- Windisch W, Geiseler J, Simon K, Waltersperger S, Dreher M; on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation – Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration*. 2018;96(2):171–203. <https://doi.org/10.1159/000488667>.
- Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698–705. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
- Ekström M, Albrecht D, Andersson S, Grote L, Kärrsten Rundström B, Palm A et al. Validation of the Swedexox registry of continuous positive airway pressure, long-term mechanical ventilator and long-term oxygen therapy. *ERI Open Res*. 2021;7(1):00340–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00340-2020>.
- Ringbaek TJ, Lange P. Trends in long-term oxygen therapy for COPD in Denmark from 2001 to 2010. *Respir Med*. 2014;108(3):511–516. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.025>.
- Ribeiro Baptista B, Baptiste A, Granger B, Villemain A, Ohayon R, Rabec C et al. Growth of home respiratory equipment from 2006 to 2019 and cost control by health policies. *Respir Med Res*. 2022;82:100930. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100930>.
- Авдеев СН, Невзорова ДВ, Каракулина ЕВ, Авксентьева МВ, Ткаченко ВВ. Нормативное регулирование и финансовое обеспечение респираторной поддержки и кислородотерапии на дому: расширение возможностей применения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022;44(3):41–48. <https://doi.org/10.17116/medtech20224403141>.
- Авдеев СН, Невзорова ДВ, Каракулина ЕВ, Авксентьева МВ, Ткаченко ВВ. Regulation and funding for home respiratory support and oxygen therapy strengthening the capacity. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2022;44(3):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20224403141>.
- Sculley JA, Corbridge SJ, Prieto-Centurio V, Kallstrom TJ, Lewarski J, Tan AM, Krishnan JA. Home Oxygen Therapy for Patients With COPD: Time for a Reboot. *Respir Care*. 2019;64(12):1574–1585. <https://doi.org/10.4187/respcare.07135>.
- Blankenburg T, Benthin C, Pohl S, Bramer A, Kalbitz F, Lautenschläger C, Schütte W. Survival of Hypercapnic Patients with COPD and Obesity Hypoventilation Syndrome Treated with High Intensity Non Invasive Ventilation in the Daily Routine Care. *Open Respir Med J*. 2017;11:31–40. <https://doi.org/10.2174/1874306401711010031>.
- Невзорова ДВ, Ткаченко ВВ, Крохин КА, Мовсисян ВА, Перехода ПС, Нуралиева ГС. Клинико-экономическое исследование по респираторной поддержке и кислородотерапии для паллиативных больных. Предварительные выводы по клиническим и экономическим данным. *Паллиум: паллиативная и хосписная помощь*. 2023;(2):16–20. Режим доступа: <https://pallium.pro-hospice.ru/#numbers>.
- Невзорова ДВ, Ткаченко ВВ, Крохин КА, Мовсисян ВА, Перехода ПС, Нуралиева ГС. Clinical and Economic Study on Respiratory Support and Oxygen Therapy for Palliative Patients. Preliminary Conclusions Based on Clinical and Economic Data. *Pallium: Palliative and Hospice Care*. 2023;(2):16–20. (In Russ.) Available at: <https://pallium.pro-hospice.ru/#numbers>.
- Utens CM, Goossens LM, van Schayck OC, Rutten-van Mölken MP, van Litsenburg W, Janssen A et al. Patient preference and satisfaction in hospital-at-home and usual hospital care for COPD exacerbations: results of a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(11):1537–1549. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.03.006>.
- Hazenberg A, Kerstjens HA, Prins SC, Vermeulen KM, Wijkstra PJ. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs. *Respir Med*. 2014;108(9):1387–1395. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.07.008>.
- Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JC Jr, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest*. 2005;128(2):657–662. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.657>.
- Dretzke J, Wang J, Yao M, Guan N, Ling M, Zhang E et al. Home Non-Invasive Ventilation in COPD: A Global Systematic Review. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2022;9(2):237–251. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0242>.
- Dismore LL, Echevarria C, van Wersch A, Gibson J, Bourke S. What are the positive drivers and potential barriers to implementation of hospital at home selected by low-risk DECAF score in the UK: a qualitative study embedded within a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026609. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026609>.
- Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1025–1031. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00066704>.
- Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*. 2003;58(10):867–871. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.867>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, Г.Е. Иванова, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Концепция и дизайн исследования – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, Г.Е. Иванова, Г.С. Лебедев, Н.А. Супонева

Написание текста – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Сбор и обработка материала – А.Н. Комаров, С.Е. Назаров, З.М. Мерзоева, Н.А. Карчевская, А.В. Морев, В.А. Мовсисян, А.С. Васильева, Х.С. Дельмаева, Б.Е. Первозванский, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Обзор литературы – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Статистическая обработка – В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Редактирование – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, Г.Е. Иванова, Г.С. Лебедев, Н.А. Супонева, М.В. Авксентьева, Р.И. Шабуров, Е.С. Ларин, А.Н. Комаров, Г.Н. Левицкий, С.Е. Назаров, З.М. Мерзоева, Н.А. Карчевская, А.В. Морев, В.А. Мовсисян, А.С. Васильева, Х.С. Дельмаева, А.О. Быков, Б.Е. Первозванский, В.В. Ткаченко, К.А. Крохин, Г.С. Нуралиева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Д.В. Невзорова, Г.Е. Иванова

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Galina E. Ivanova, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Study concept and design – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Galina E. Ivanova, Georgy S. Lebedev, Natalia A. Suponeva

Text development – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Collection and processing of material – Alexander N. Komarov, Sergey E. Nazarov, Zamira M. Merzhoeva, Natalia A. Karchevskaya, Andrey V. Morev, Vagram A. Movsisyan, Anastasia S. Vasilyeva, Kheda S. Delmaeva, Andrey O. Bykov, Boris E. Pervozvanskiy, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Literature review – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Statistical processing – Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Editing – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Galina E. Ivanova, Georgy S. Lebedev, Natalia A. Suponeva, Maria V. Avxentyeva, Rafik I. Shaburov, Egor S. Larin, Alexander N. Komarov, Gleb N. Levitsky, Sergey E. Nazarov, Zamira M. Merzhoeva, Natalia A. Karchevskaya, Andrey V. Morev, Vagram A. Movsisyan, Anastasia S. Vasilyeva, Kheda S. Delmaeva, Andrey O. Bykov, Boris E. Pervozvanskiy, Vadim V. Tkachenko, Kirill A. Krokhnin, Galiya S. Nuralieva

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Diana V. Nevzorova, Galina E. Ivanova

Информация об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по пульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; gyn_nevzorova@mail.ru

Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>; dep_of_prm@mail.ru

Лебедев Георгий Станиславович, д.т.н., доцент, директор Института цифровой медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4289-2102>; lebedev_g_s@staff.sechenov.ru

Супонева Наталья Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>; suponeva@neurology.ru

Авксентьева Мария Владимировна, д.м.н., профессор Высшей школы управления здравоохранением, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; советник руководителя, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский переулок, д. 10, стр. 5; <https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>; avksenteva@rosmedex.ru

Шабуров Рафик Исахович, к.м.н., главный врач, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина имени Н.А. Семашко»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; ckb@rzd-med.ru

Ларин Егор Сергеевич, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4; заведующий организационно-методическим отделом по анестезиологии и реаниматологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-7450-6317>; omoir@zdrav.mos.ru

Комаров Александр Николаевич, к.м.н., профессор, генеральный директор, Национальный центр развития технологий социальной поддержки и реабилитации «Доверие»; 127051, Россия, Москва, Алтуфьевское шоссе, д. 40г; <https://orcid.org/0000-0001-5373-4006>; prof_komarov@mail.ru

Левицкий Глеб Николаевич, к.м.н., директор, Благотворительный фонд помощи больным амиотрофическим склерозом имени Н.И. Левицкой; 105066, Россия, Москва, ул. Нижняя Красносельская, д. 35, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0001-9321-913X>; alsrus1976@gmail.com

Назаров Сергей Евгеньевич, генеральный директор, ООО «Инкомед»; 117342, Россия, Москва, ул. Бултерова, д. 17б; <https://orcid.org/0009-0007-4181-0391>; info@incomed.ru

Мерзоева Замира Магомедовна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Карчевская Наталья Анатольевна, научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Морев Андрей Владимирович, заведующий отделением паллиативной медицинской помощи Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Мовсисян Ваграм Араатович, заведующий отделением ранней медицинской реабилитации, Госпиталь для ветеранов войн №3; 129336, Россия, Москва, ул. Стартовая, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0903-7355>; vagr@inbox.ru

Васильева Анастасия Сергеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, Станция скорой и неотложной помощи имени А.С. Пучкова; 129090, Россия, Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 1, стр. 3; <https://orcid.org/0009-0001-4424-6809>; vas_nastya@list.ru

Дельмаева Хеда Сайцелемовна, аспирант Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-терапевт, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0009-0001-2595-4826>; delmaev95@gmail.com

Быков Андрей Олегович, врач – анестезиолог-реаниматолог, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, поселок Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5244-7769>; 9256342224rsmu@gmail.com

Первозванский Борис Евгеньевич, советник президента, Центр развития стационарозамещающих технологий и медицины на дому; 109052, Россия, Москва, Рязанский проспект, д. 36; <https://orcid.org/0009-0002-5483-1865>; pervozvanskyboris@yandex.ru

Ткаченко Вадим Валерьевич, магистр общественного здравоохранения, президент, Центр развития стационарозамещающих технологий и медицины на дому; 109052, Россия, Москва, Рязанский проспект, д. 36; <https://orcid.org/0000-0001-6682-0560>; mail@outpatient.ru

Крохин Кирилл Александрович, магистр общественного здравоохранения, аспирант Института лидерства и управления здравоохранением, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; вице-президент, Центр развития стационарозамещающих технологий и медицины на дому; 109052, Россия, Москва, Рязанский проспект, д. 36; <https://orcid.org/0009-0007-5547-1351>; mail@outpatient.ru

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Informaton about the authors:

Sergey N. Avdeev, Acad RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist in Pulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Diana V. Nevzorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Freelance Specialist in Palliative Care at the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of the Federal Scientific and Practical Centre for Palliative Medical Care, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8821-2195>; gyn_nevzorova@mail.ru

Galina E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist in Medical Rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department for Medical Rehabilitation of the Faculty for Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>; dep_of_prm@mail.ru

Georgy S. Lebedev, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor, Director of the Institute for Digital Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4289-2102>; lebedev_g_s@staff.sechenov.ru

Natalia A. Suponeva, Corr Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute for Neurorehabilitation and Recovery Medicine, Scientific Centre for Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>; suponeva@neurology.ru

Maria V. Avxentyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Higher School for Healthcare Management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Advisor to Director, Centre for Expertise and Quality Control of Healthcare; 10, Bldg. 5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>; avksenteva@rosmedex.ru

Rafik I. Shaburov, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine named after N.A. Semashko"; 2, Bldg. 1, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; ckb@rzd-med.ru

Egor S. Larin, Deputy for Anesthesiology and Intensive Care, Hospital for the Veterans of War No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; Head of Organizational and Methodological Department for Anesthesiology and Resuscitation, Scientific and Research Institute for the Organization of Healthcare and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7450-6317>; omoair@zdrav.mos.ru

Alexander N. Komarov, Cand. Sci. (Med.), Professor, General Director, National Center for the Development of the Technologies for the Social Support and Rehabilitation "Doverie"; 40g, Altufievskoe Shosse, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5373-4006>; prof_komarov@mail.ru

Gleb N. Levitsky, Cand. Sci. (Med.), Director, Charity Fund for Assistance of ALS Patients named after N.I. Levitskaya; 35, Bldg. 9, Nizhnaya Krasnoselskaya St., Moscow, 105066, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9321-913X>; alsrus1976@gmail.com

Sergey E. Nazarov, General Director, Incomed LLC; 17b, Butlerov St., Moscow, 117342, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4181-0391>; info@incomed.su

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Natalia A. Karchevskaya, Researcher of the Department of the Thoracic-abdominal Surgery, Scientific and Research Institute of the Emergency Healthcare named after N.V. Sklifosovskiy; 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>; karchevskaia@mail.ru

Andrey V. Morev, Head of the Department of Palliative Medical Care of the Federal Scientific and Practical Centre for Palliative Medical Care, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Vagram A. Movsisyan, Head of the Department of Early Medical Rehabilitation, Hospital for the Veterans of War No. 3; 4, Startovaya St., Moscow, 129336, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0903-7355>; vagr@inbox.ru

Anastasia S. Vasilyeva, Anesthesiologist and Intensive Care Doctor, Station for Emergency Medical Care named after A.S. Puchkov; 1, Bldg. 3, 1st Koptelskiy Lane, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4424-6809>; vas_nastya@list.ru

Kheda S. Delmaeva, Postgraduate Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Physician, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Lane, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2595-4826>; delmaev95@gmail.com

Andrey O. Bykov, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty for Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Anesthesiologist and Intensive Care Doctor, Moscow Multidisciplinary Clinical Centre "Kommunarka"; 8, Sosenskiy Stan, Settlement Kommunarka, Moscow, 108814, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5244-7769>; 9256342224rsmu@gmail.com

Boris E. Pervozvanskiy, Advisor to the President, Centre for the Development of Outpatient Medical Technologies and Home-Based Medical Care; 3b, Ryazhanskiy Ave., Moscow, 109052, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5483-1865>; pervozvanskyboris@yandex.ru

Vadim V. Tkachenko, Master of Public Health, President, Centre for the Development of Outpatient Medical Technologies and Home-Based Medical Care; 3b, Ryazhanskiy Ave., Moscow, 109052, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6682-0560>; mail@outpatient.ru

Kirill A. Krokhin, Master of Public Health, Postgraduate Student at the Institute of Leadership and Health Management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Vice-President, Centre for the Development of Outpatient Medical Technologies and Home-Based Medical Care; 3b, Ryazhanskiy Ave., Moscow, 109052, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5547-1351>; mail@outpatient.ru

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: фенотипирование пациентов и алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата

В.В. Наумова^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, К.А. Зыков^{2,3}, Р. Валента⁴, О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, О.Г. Смоленская¹, Г.А. Быкова¹, А.А. Штанова⁵

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23

⁵ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

Резюме

Введение. Точечное воздействие генно-инженерных биологических препаратов обуславливает необходимость отбора пациентов, основанного на патогенетических механизмах заболевания, для обеспечения эффективности терапии.

Цель. Определить признаки основных фенотипов Т2-астмы и разработать алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата первой и второй линии.

Материалы и методы. Исследование носило наблюдательный ретроспективно-проспективный характер. Участниками были взрослые пациенты регистра Свердловской области, получавшие таргетную терапию тяжелой бронхиальной астмы (ТБА). При кластерном анализе определены признаки, характерные для аллергической, неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА. Выбор таргетных препаратов первой и второй линии основан на патогенетических механизмах Т2-воспаления.

Результаты. Аллергический фенотип характеризуется наличием аллергии и дебюта астмы до 18 лет, сопутствующим аллергическим ринитом (АР) и результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L. Для неаллергической эозинофильной астмы характерны признаки: начало астмы в возрасте от 32 лет и старше, эозинофилия ≥ 150 кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие хронический полипозный риносинусит (ХПРС) и непереносимость НПВП. Для смешанной астмы определена комбинация признаков: дебют в возрасте ≥ 18 и < 32 лет, наличие аллергии в сочетании с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл, наличие АР и положительный результат аллерготеста Фадиатоп, наличие ХПРС и непереносимости НПВП. При аллергическом фенотипе ТБА предпочтение должно отдаваться анти-IgE-терапии. При неаллергической эозинофильной ТБА стратегией выбора являются анти-IL5-препараты. Анти-IL4R-терапия, с учетом участия в патогенезе Th2 и ILC2, эффективна при смешанной астме.

Выводы. В реальной клинической практике исходное фенотипирование ТБА облегчает правильный выбор таргетного препарата первой и второй линии.

Ключевые слова: кластерный анализ, фенотипы тяжелой бронхиальной астмы, неаллергическая эозинофилия, аллергический фенотип астмы, смешанный фенотип Т2-астмы, выбор таргетного препарата

Для цитирования: Наумова ВВ, Зыков КА, Валента Р, Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Штанова АА. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: фенотипирование пациентов и алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата. *Медицинский совет*. 2024;18(20):82–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-518>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for severe bronchial asthma: Phenotyping of patients and algorithm for selecting a genetically engineered biological drug

Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Kirill A. Zykov^{2,3}, Rudolf Valenta⁴, Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Olga G. Smolenskaya¹, Galina A. Bykova¹, Aleksandra A. Shtanova⁵

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria

⁵ Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

Abstract

Introduction. The “spot” effect of immunobiological drugs necessitates patients’ selection based on pathogenetic mechanisms of the disease to ensure therapy effectiveness.

Aim. To determine characteristics of T2-asthma main phenotypes and develop an algorithm for selecting a first- and second-line biologics.

Materials and methods. Being retrospective and prospective in nature the research was directed at adult patients with severe asthma who received target therapy and were included in the registry of Sverdlovsk region. Cluster analysis made it possible to identify the most distinctive features of allergic, nonallergic eosinophilic and mixed SA. Pathogenetic mechanisms of T2 inflammation determined the choice of first-and-second-line biologics.

Results. Allergic phenotype is characterized by existence of allergy and first appearance of asthma before the age of 18, satellite allergic rhinitis and the Phadiatop test result $\geq 1,53$ PAU/L. The features of non-allergic eosinophilic asthma are as follows: asthma first appearance at the age of 32 and older, eosinophilia ≥ 150 cells/ μ L, absence of allergy, satellite chronic rhinosinusitis polyposa (CRSP) and NSAIDs intolerance. The features of the mixed asthma are as follows: first appearance at the age of ≥ 18 and < 32 years old, allergy in combination with eosinophilia ≥ 300 cells/ μ L, AR and a positive Phadiatop allergy test result, CRSP and NSAIDs intolerance. It is the allergic phenotype of SA when preference should be given to anti-IgE drug. Dealing with non-allergic phenotype of SA one should consider anti-IL5 biologics more preferable. Taking into consideration Th2 and ILC2 ways in action mechanism it is possible to affirm that anti-IL4R therapy is effective in mixed asthma.

Conclusions. In real clinical practice the initial phenotyping of SA facilitates the correct choice of a first- and second-line targeted drug.

Keywords: cluster analysis, severe asthma phenotypes, nonallergic eosinophilia, allergic asthma phenotype, mixed T2 asthma phenotype, choice of targeted drug

For citation: Naumova VV, Zykov KA, Valenta R, Kovtun OP, Beltyukov EK, Smolenskaya OG, Bykova GA, Shtanova AA. Targeted therapy for severe bronchial asthma: Phenotyping of patients and algorithm for selecting a genetically engineered biological drug. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-518>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия является важным этапом в достижении контроля над тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). Точечное воздействие иммунобиологических препаратов обуславливает необходимость отбора пациентов, основанного на патогенетических механизмах заболевания, для обеспечения эффективности терапии. Поэтому в клинической практике вопрос фенотипирования ТБА особенно востребован.

В литературе нет общепризнанных критериев фенотипов ТБА. Проведенные в прошлом кластерные анализы выделили от 3 до 5 кластеров пациентов в зависимости от клинических и лабораторных данных [1–6]. Выбор таргетного препарата первой линии также не регламентирован и остается на усмотрение специалиста [7]. Примечательно, что авторы предыдущих исследований считают, что первым препаратом может быть моноклональное антитело с любым механизмом действия на T2-воспаление [8–10].

Цель – определить признаки основных фенотипов T2-астмы и разработать алгоритм выбора генно-инженерного биологического препарата первой и второй линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективно-проспективном наблюдательном исследовании принимали участие больные ТБА из территориального регистра Свердловской области, получавшие таргетную терапию по поводу ТБА. В регистре находятся только взрослые пациенты (18 лет и старше) с ТБА.

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России одобрил проведение исследования

(протокол №8 от 20.11.2020). Подписание информированного добровольного согласия пациентом являлось критерием включения больного в исследование.

При включении в регистр проводилось фенотипирование ТБА у пациентов на основании литературных данных и собственного клинического опыта. Аллергический фенотип определялся при раннем дебюте астмы, наличии клинически значимых реакций на аллергены и положительных результатах аллергологического обследования. При позднем дебюте ТБА, эозинофилии крови, отсутствии реакций при контакте с аллергенами и отрицательных результатах аллергообследования у пациента регистрировался неаллергический эозинофильный фенотип. Комбинация признаков аллергического и неаллергического эозинофильного фенотипов давали основание для определения смешанного фенотипа ТБА. Наличие хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рассматривались в пользу неаллергического компонента смешанной астмы или неаллергической эозинофильной ТБА.

В рамках фенотипирования проводились диагностические исследования: сбор аллергологического анамнеза, проведение кожных аллергопроб, определение аллерген-специфических IgE (sIgE), общего IgE, количества эозинофилов крови, дополнительно проводился тест Phadiatop ImmunoCAP (далее Фадиатоп). При наличии сопутствующих T2-заболеваний (аллергический ринит (АР), ХПРС, atopический дерматит (АтД)) диагноз верифицировался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по нозологическим формам.

В кластерный анализ были включены следующие признаки: возраст пациентов, возраст дебюта бронхиальной

астмы (БА), индекс массы тела (ИМТ), наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, наличие аллергии (сочетание наличия клинически значимых реакций при контакте с аллергеном(ами) и выявления специфических IgE на этот аллерген(ы)), наличие сопутствующих Т2-заболеваний (ХПРС, АР, АтД), наличие непереносимости НПВП, результаты лабораторных методов (Фадиатоп, эозинофилы крови, общий IgE).

Для выделенных в кластерном анализе значимых количественных признаков был проведен ROC-анализ для определения точки cut-off.

Статистический анализ

При помощи программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик ООО «Статтех», Россия) и SPSS v. 26 (разработчик IBM Company, США) был проведен статистический анализ.

Для оценки количественных показателей на соответствие нормального распределения при числе исследуемых менее 50 был использован критерий Шапиро – Уилка, при числе исследуемых более 50 – критерий Колмогорова-Смирнова.

Оценка количественных показателей при нормальном распределении производилась при помощи средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При отсутствии нормального распределения количественные данные были описаны при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении 2 групп по количественному показателю, распределение которых отличалось от нормального, расчет проводился при помощи U-критерия Манна – Уитни, при сравнении 3 групп и более – критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – при помощи критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей было выполнено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона при проведении анализа многопольных таблиц сопряженности. При помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма были проведены апостериорные сравнения.

Для проведения кластерного анализа было выполнено автоматическое определение числа кластеров.

При помощи метода анализа ROC-кривых оценивалась диагностическая значимость количественных признаков для оценки прогноза определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ вошли данные 198 пациентов с Т2-астмой, среди которых преобладали женщины (79,3%). Структура фенотипов астмы, определенных исходно при включении пациентов в регистр, была представлена следующим образом: доля неаллергической эозинофильной астмы

составила 46,5% (92/198), аллергической ТБА – 34,8% (69/198), смешанной – 18,7% (37/198). Более подробно характеристика пациентов регистра представлена в ранее опубликованной статье [11].

Проведен кластерный анализ с участием пациентов регистра ($n = 101$), у которых были в наличии все 13 признаков, выбранных для фенотипирования астмы. По итогам кластерного анализа пациенты были разделены на 2 кластера. В 1-й кластер вошли 43/101 (42,6%) пациента, во 2-й – 58/198 (57,4%). Силуэтная мера связности и разделения составила 0,3, что соответствует среднему качеству кластеров. Характеристика кластеров приведена в *табл. 1*.

Кластеры статистически значимо различались по следующим признакам: наличие АР, возраст дебюта БА, наличие ХПРС, наличие аллергии, наличие непереносимости НПВП, значение Фадиатоп теста, количество эозинофилов в крови, наличие АтД, возраст пациентов, уровень общего Ig E. Также выявлены наиболее весомые признаки (важность признака $\geq 0,30$): наличие АР, возраст дебюта БА, наличие ХПРС, наличие аллергии, наличие непереносимости НПВП, значение Фадиатоп теста и количество эозинофилов в крови (*табл. 1*).

Первый кластер характеризовался ранним дебютом, наличием аллергии, АР, положительным результатом Фадиатоп теста, отсутствием непереносимости НПВП и ХПРС, более низким значением эозинофилов крови. В 1-й кластер распределились пациенты с определенными при включении в регистр аллергическим 36 (83,7%) и смешанным 7 (16,3%) фенотипами. Во 2-м кластере пациенты имели поздний дебют, ХПРС и непереносимость НПВП, отрицательный результат Фадиатоп теста, высокую эозинофилию крови. Во 2-м кластере оказались 43 (74,1%) пациента с неаллергической эозинофильной и 15 (26,9%) пациентов со смешанной ТБА. Таким образом, фенотип смешанной астмы, имея признаки как аллергического, так и неаллергического (эозинофильного) фенотипов, не позволил четко выделить характеристики фенотипов.

Пациенты из 1-го кластера с аллергическим фенотипом ($n = 36$, 83,7%) и из 2-го кластера с неаллергическим эозинофильным фенотипом ($n = 43$, 74,1%) на 100% совпали по фенотипам, определенным нами при включении в регистр. Далее при анализе пациентов со смешанным фенотипом оказалось, что у всех больных выявлялась аллергия и исходная эозинофилия была более 300 кл/мкл (*табл. 2*). Это сочетание может быть принято за обязательные признаки смешанного фенотипа. Также возможно наличие дополнительных признаков аллергического (АР и положительный результат Фадиатоп теста) и неаллергического эозинофильного (ХПРС и непереносимость НПВП) компонентов.

В проведенном ранее исследовании по возможности использования теста Фадиатоп для диагностики тяжелой аллергической астмы мы показали, что при результате Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L повышается вероятность аллергического фенотипа. К тому же у пациентов с исходным результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ PAU/L эффективность омализумаба была выше, чем у пациентов с исходным

● **Таблица 1.** Характеристика кластеров пациентов регистра (n = 101)

● **Table 1.** Characteristics of registry patient clusters (n = 101)

Признак	Важность признака	1-й кластер, n = 43 (42,6%)	2-й кластер, n = 58 (57,4%)	p, хи-квадрат Пирсона
Наличие АР, n (%)	1,00	43 (100,0)	14 (24,1)	<0,001*
Возраст дебюта, лет, Ме [Q1–Q3]	0,76	11,00 [3,00–20,00]	34,50 [28,00–48,00]	<0,001*
Наличие ХПРС, n (%)	0,76	5 (11,6)	45 (77,6)	<0,001*
Наличие аллергии, n (%)	0,70	42 (97,7)	21 (36,2)	<0,001*
Наличие непереносимости НПВП, n (%)	0,55	0 (0,0)	29 (50,0)	<0,001*
Фадиа топ, РАУ/Л, Ме [Q1–Q3]	0,37	5,86 [2,15–25,45]	0,32 [0,05–1,64]	<0,001*
Эозинофилы, кл/мкл, Ме [Q1–Q3]	0,32	310,00 [200,00–387,00]	712,90 [335,00–1003,00]	<0,001*
Наличие АТД, n (%)	0,24	13 (30,2)	3 (5,2)	0,001*
Возраст, годы, Ме [Q1–Q3]	0,22	46,00 [38,00–55,00]	54,50 [44,00–62,00]	0,004*
Общий IgE, МЕ/мл, Ме [Q1–Q3]	0,13	339,00 [135,50–853,50]	123,00 [42,10–343,00]	<0,001*
Наследственность по АЗ, n (%)	0,10	37 (86,0)	40 (69,0)	0,059
Наличие ХРСБПН, n (%)	0,01	4 (9,3)	7 (12,1)	0,659
ИМТ, кг/м², Ме [Q1–Q3]	0,01	26,22 [22,17–31,08]	26,72 [23,05–31,62]	0,638

Примечание. АР – аллергический ринит, ХПРС – хронический полипозный риносинусит, ХРСБПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, БА – бронхиальная астма, IgE – иммуноглобулины класса Е, АТД – атопический дерматит, АЗ – аллергические заболевания, ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов со смешанным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы

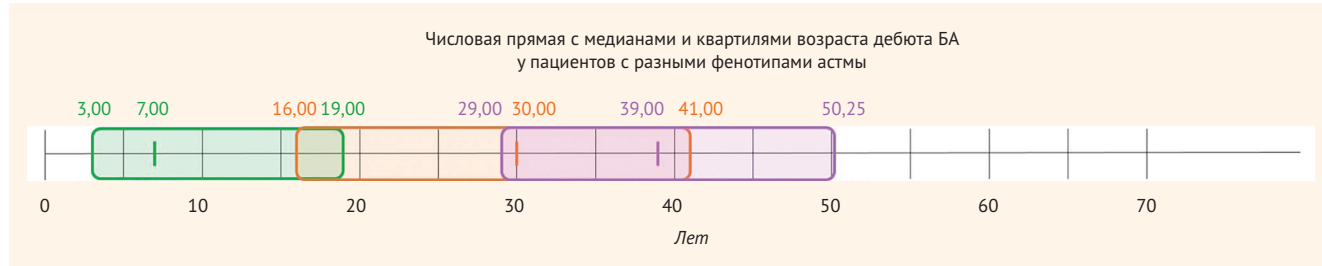
● **Table 2.** Characteristics of patients with mixed phenotype severe asthma

№ пациента	Наличие аллергии	Наличие АР	Фадиа топ, РАУ/Л	Наличие ХПРС	Наличие непереносимости НПВП	Эозинофилы, кл/мкл
1	+	+	7,1	+	+	839
2	+	+	10,3	+	-	1008
3	+	+	57	+	-	302
4	+	+	16,2	-	-	1190
5	+	+	3,45	-	-	384
6	+	+	4,32	+	-	1003
7	+	+	0,69	+	-	840
8	+	+	10,3	+	-	719
9	+	+	7,1	+	+	500
10	+	-	13,3	+	+	262
11	+	+	1,19	+	+	510
12	+	+	0,74	+	-	360
13	+	+	12,3	+	+	970
14	+	+	0,05	-	-	907
15	+	+	21,1	+	+	310
16	+	+	1,69	+	+	1411
17	+	+	0,1	-	+	383
18	+	-	2,12	+	-	304
19	+	+	1,41	+	-	1020
20	+	+	4,15	+	+	707
21	+	+	0,52	-	+	640
22	+	+	9,72	-	-	403

Примечание. АР – аллергический ринит, ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

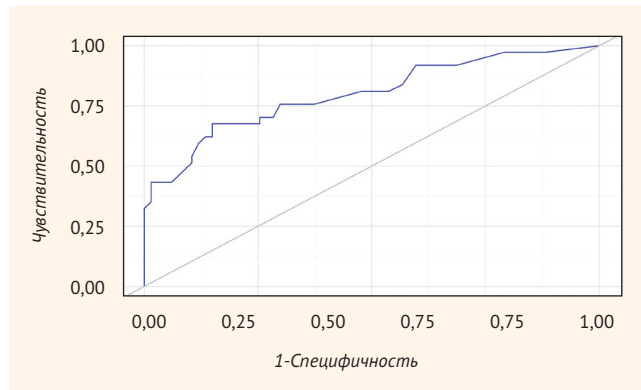
● **Рисунок 1.** Визуализация возраста дебюта бронхиальной астмы у пациентов с разными фенотипами астмы на числовой прямой

● **Figure 1.** Visualization of the onset age of bronchial asthma in patients with different asthma phenotypes on a number line



● **Рисунок 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности аллергического или смешанного фенотипа ТБА от возраста дебюта астмы

● **Figure 2.** ROC curve characterizing the dependence of the probability of an allergic or mixed phenotype of severe asthma on the age of asthma onset



показателем $<1,53$ PAU/L [12]. На основании данного исследования запатентован способ диагностики тяжелой аллергической бронхиальной астмы [13].

Анализ характеристик больных ТБА в регистре Свердловской области позволил нам выявить различия в возрасте дебюта БА у пациентов с разными фенотипами. Медианный возраст дебюта БА составил 7,00 года [3,00–19,00] для аллергической астмы, 30,00 года [16,00–41,00] для смешанной формы и 39,00 года [29,00–50,25] для неаллергической эозинофильной астмы. Анализ возраста начала астмы показал наличие зон пересечения в парах аллергическая – смешанная астма и неаллергическая эозинофильная – смешанная астма (рис. 1).

Для нахождения границы возраста дебюта астмы при разных фенотипах проведен ROC-анализ попарно между аллергической и смешанной ТБА, между неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА.

При оценке влияния возраста дебюта астмы на вероятность аллергического или смешанного фенотипов ТБА получены кривая, представленная на рис. 2, и пороговые значения возраста дебюта БА (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,799 \pm 0,049$ (95% ДИ 0,703–0,894). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение возраста дебюта БА в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 18,00 года. Смешанная ТБА прогнозировалась при значении возраста

● **Таблица 3.** Пороговые значения возраста дебюта бронхиальной астмы при оценке вероятности аллергического или смешанного фенотипа тяжелой астмы

● **Table 3.** Threshold values for the age of onset of asthma when assessing the likelihood of an allergic or mixed phenotype of severe asthma

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
30,00	51,4	89,6	73,1	76,9
29,00	54,1	89,6	74,1	77,9
28,00	59,5	88,1	73,3	79,7
26,00	62,2	86,6	71,9	80,6
25,00	62,2	85,1	69,7	80,3
22,00	67,6	85,1	71,4	82,6
20,00	67,6	74,6	59,5	80,6
19,00	70,3	74,6	60,5	82,0
18,00	70,3	71,6	57,8	81,4
16,00	75,7	70,1	58,3	83,9
12,00	75,7	64,2	53,8	82,7
11,00	75,7	62,7	52,8	82,4
10,00	81,1	52,2	48,4	83,3

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

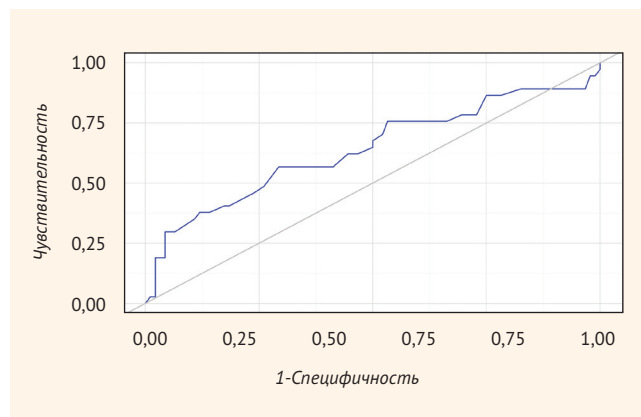
дебюта БА выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,3 и 71,6% соответственно.

При оценке влияния возраста дебюта астмы на вероятность неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипов ТБА получены кривая, представленная на рис. 3, и пороговые значения возраста дебюта БА (табл. 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,640 \pm 0,051$ (95% ДИ 0,539–0,741). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,013$). Пороговое значение возраста дебюта БА в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 32,00 года. Смешанная ТБА прогнозировалась при значении возраста дебюта БА ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 56,8 и 70,7% соответственно.

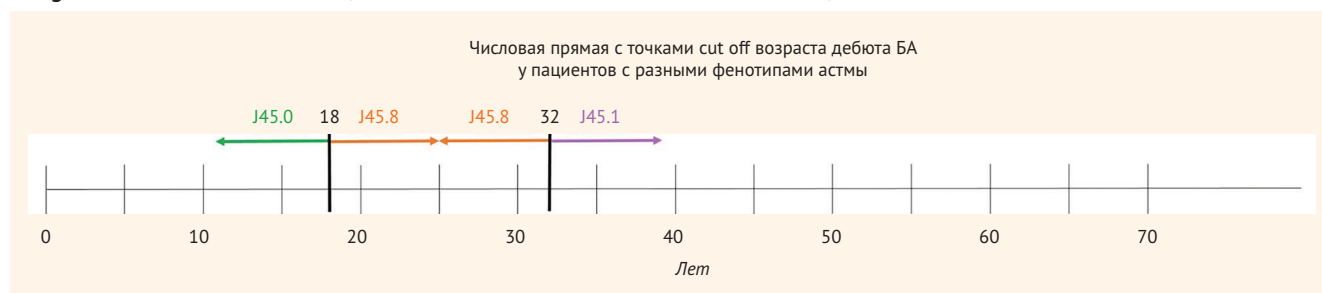
● **Рисунок 3.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы от возраста дебюта астмы

● **Figure 3.** ROC curve characterizing the dependence of the probability of non-allergic eosinophilic or mixed phenotype of severe asthma on the age of asthma onset



● **Рисунок 4.** Модель определения фенотипа тяжелой бронхиальной астмы по возрасту дебюта астмы

● **Figure 4.** Model for determining the severe asthma phenotype based on the age of asthma onset



В результате мы получили модель такого значимого признака для фенотипирования ТБА, как возраст дебюта астмы (рис. 4).

Таким образом, по результатам кластерного анализа и метода ROC-кривых при оценке зависимости фенотипов от возраста дебюта астмы и значения исходного Фадиатоп теста можно предположить признаки фенотипов ТБА.

Основными признаками *аллергического фенотипа ТБА (Th2-зависимый патогенез астмы)* являются возраст дебюта астмы <18 лет и наличие аллергии. Дополнительными критериями тяжелой аллергической астмы могут быть наличие аллергического ринита и положительный результат аллерготеста Фадиатоп ($\geq 1,53$ PAU/L) (рис. 5).

Неаллергический эозинофильный фенотип (ILC2-зависимый патогенез астмы) рассматривается при дебюте БА ≥ 32 лет, отсутствии аллергии, количестве эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл (из рекомендаций GINA по определению T2-воспаления). Наличие ХПРС и непереносимости НПВП может дополнительно указывать на неаллергический эозинофильный компонент астмы (рис. 5).

Смешанная ТБА (Th2 и ILC2 пути патогенеза астмы) характеризуется дебютом БА в возрасте ≥ 18 и <32 лет и комбинацией аллергии с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл. Дополнительную роль в определении смешанного фенотипа ТБА играют положительный результат аллерготеста Фадиатоп ($\geq 0,35$ PAU/L) и/или наличие АР (как признаки

● **Таблица 4.** Пороговые значения возраста дебюта бронхиальной астмы при оценке вероятности неаллергического эозинофильного или смешанного фенотипа тяжелой астмы

● **Table 4.** Threshold values for the age of onset of asthma when assessing the likelihood of non-allergic eosinophilic or mixed phenotype severe asthma

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
40,00	67,6	50,0	35,2	79,3
39,00	64,9	50,0	34,3	78,0
38,00	62,2	53,3	34,8	77,8
36,00	62,2	55,4	35,9	78,5
35,00	56,8	58,7	35,6	77,1
34,00	56,8	64,1	38,9	78,7
33,00	56,8	68,5	42,0	79,7
32,00	56,8	70,7	43,8	80,2

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

аллергического компонента), наличие ХПРС и непереносимости НПВП (как признак неаллергического эозинофильного компонента) (рис. 5).

По результатам кластерного анализа фенотипов, с учетом механизма действия генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) и рекомендаций GINA, EAACI, мы рекомендуем следующий подход к выбору таргетного препарата первой линии. Омализумаб является препаратом выбора при аллергическом фенотипе ТБА. В случае невозможности определения дозы омализумаба или наличия атопического дерматита у пациента, предпочтение следует отдать дупилумабу, блокатору IL4R. В ранее опубликованной нами работе было показано прямое сравнение анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, результаты которого говорят о возможной взаимозаменяемости этих двух направлений в таргетной терапии [14]. Для пациентов с неаллергической эозинофильной астмой выбор возможен из антагонистов IL5 или IL4R. Больные неаллергической эозинофильной ТБА из регистра Свердловской области одинаково хорошо отвечали на таргетную терапию меплизумабом и дупилумабом, что было выявлено при проведении прямого сравнительного исследования [15]. При выборе ГИБП для пациентов со смешанной астмой, учитывая Th2 и ILC2 пути патогенеза БА, возможно использование любого из 3 доступных классов моноклональных

антител. Поскольку смешанная астма включает признаки аллергической и неаллергической (эозинофильной) ТБА, то логично применение у пациентов со смешанным фенотипом как анти-IL5 и анти-IL4R, так и омализумаба, эффективность которых у этой категории пациентов подтверждается ранее проведенными нами исследованиями [14, 15]. Выбор ГИБП между анти-IL5 и анти-IL4R препаратами у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной тяжелой бронхиальной астмой зависит от количества эозинофилов в крови, наличия хронических воспалительных заболеваний носа и ГКС-зависимости. Поскольку действие дупилумаба может привести к временному увеличению количества эозинофилов в крови, мы следуем рекомендациям экспертов GINA и не назначаем данный препарат пациентам с начальным уровнем эозинофилов более 1500 кл/мкл. Эозинофилия 1000 кл/мкл для назначения анти-IL5 препаратов является условным, но предпочтительным признаком. При развитии побочных явлений или неэффективности таргетной терапии возможна смена биологического препарата 1-й линии на ГИБП 2-й линии с учетом патогенетического варианта астмы и механизма действия альтернативного таргетного препарата (рис. 5) [16]. В ранее опубликованном

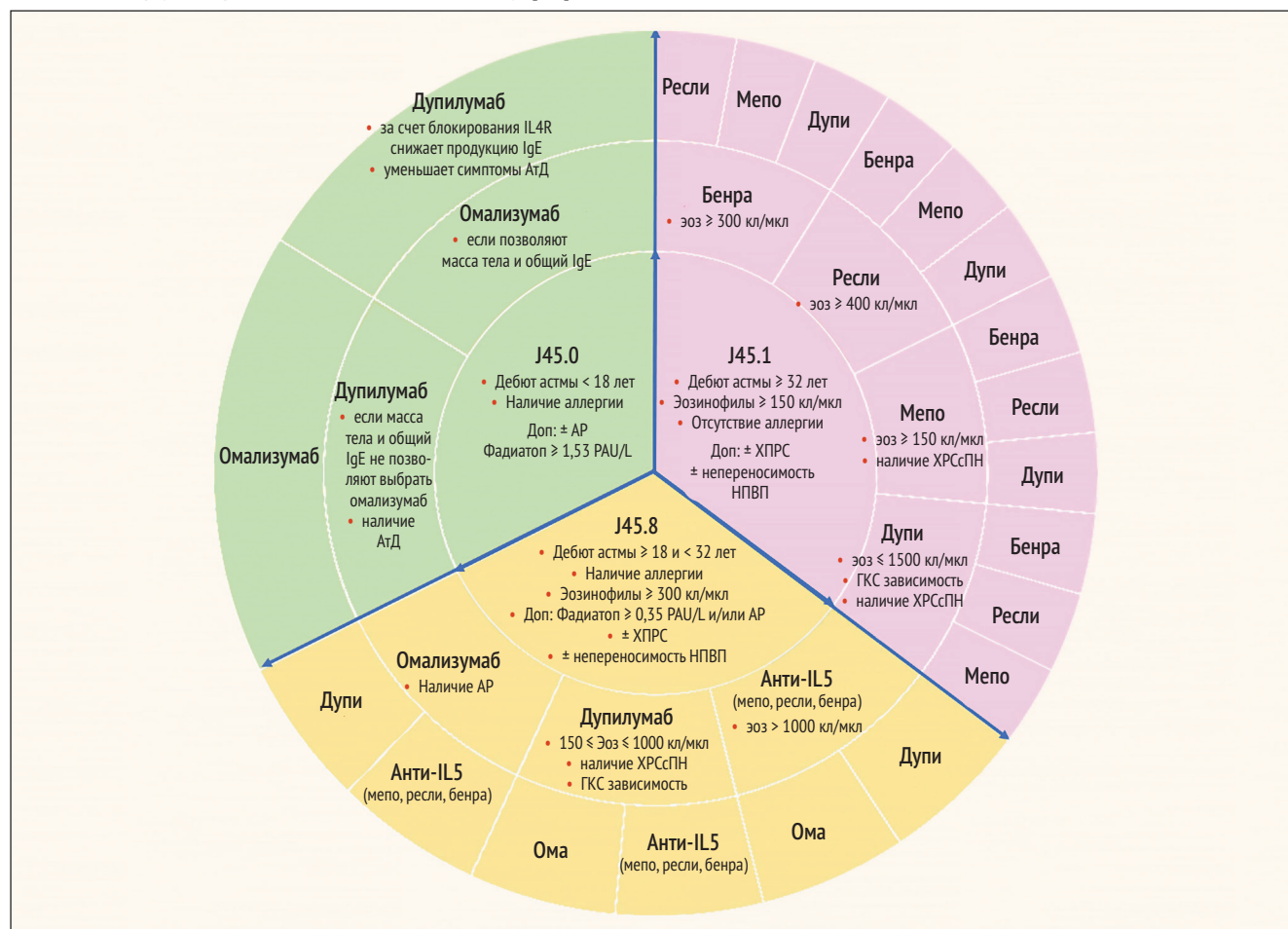
нами исследовании по оценке причин и последствий отмены и смены ГИБП была показана статистически значимая эффективность анти-IL4R-терапии у больных ТБА, у которых после первоначального положительного эффекта стартовой терапии омализумабом и анти-IL5-препаратами с течением времени (через 11 мес. и более) наблюдалось ухудшение основных показателей (АСТ, ОФВ1, AQLQ, SNOT22) [17].

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы постарались уточнить уже известные признаки фенотипов тяжелой Т2 астмы, вывести новые, а также связать выделенные фенотипы с выбором таргетных препаратов. R. Kaur et al. в обзоре наиболее крупных кластерных анализов делают вывод, что ключевыми признаками для выделения кластеров являются наличие атопии, функция внешнего дыхания, количество эозинофилов крови, возраст начала БА [18]. По результатам проведенного нами кластерного анализа наличие / отсутствие аллергии, возраст и количество эозинофилов в крови также оказались наиболее значимыми признаками для фенотипирования ТБА.

● **Рисунок 5.** Схема «Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (анти-IgE или анти-IL4R,13 или анти-IL5)» [16]

● **Figure 5.** Scheme “T2 phenotypes of severe bronchial asthma and personalized choice of genetically engineered biological therapy / drug (anti-IgE or anti-IL4R,13 or anti-IL5)” [16]



Дебют БА может состояться в любом возрасте. На данный момент считают, что для аллергической БА характерен ранний дебют, для неаллергической эозинофильной – поздний [19–21]. Но эксперты не пришли к общему мнению о границе раннего и позднего дебюта, который варьирует от 12 до 65 лет в разных источниках [19–21]. На основании анализа данных регистра Свердловской области мы выделили возрастные периоды дебюта для аллергической (<18 лет), неаллергической эозинофильной (≥ 32 лет) и смешанной (≥ 18 и <32 лет) БА.

Для подтверждения аллергической природы ТБА мы предложили использование Фадиатоп теста. По данным литературы, Фадиатоп доказал свою информативность в выявлении сенсибилизации среди разных популяций пациентов [22–24], но применение метода у такой узкой группы, как больные ТБА, не описано. По данным нашего исследования, при результате Фадиатоп теста $\geq 1,53$ RAU/L повышается вероятность аллергического фенотипа астмы.

Наличие назальной патологии (АР и ХПРС) рассматривалось нами так же как признак фенотипирования. По данным многих исследователей, частота встречаемости сопутствующих заболеваний носа у больных ТБА высока. До 85% пациентов с БА имеют АР [25]. При ТБА 70–90% больных страдают ХПРС [26]. Также отмечается, что АР связан с атопическим фенотипом БА [27, 28], а наличие назальных полипов ассоциировано с эозинофильным фенотипом ТБА [29–31]. По данным некоторых авторов, выбор таргетного препарата первой линии возможен из любого класса моноклональных антител [8–10]. Но такая тактика, без учета особенностей патогенеза астмы у конкретного пациента, может приводить к неэффективности стартовой терапии.

Выделенные нами 3 фенотипа ТБА соответствуют механизмам патогенеза Т2-воспаления: аллергическая астма с Th2 ответом, неаллергическая эозинофильная астма, обусловленная ILC2, и смешанная астма, сочетающая в себе оба пути патогенеза БА. Это не противоречит практическим рекомендациям российских экспертов за исключением некоторых расхождений в терминологии. Н.М. Ненашева и др. определяют смешанную астму как нейтрофильную и эозинофильную астму, а под сочетанной астмой понимается Т2 астма, обусловленная Th2 и ILC2 механизмами [31]. Проведенные нами ранее прямые сравнительные исследования

анти-IgE и анти-IL4R-терапии у больных ТБА с аллергическим компонентом, а также анти-IL5 и анти-IL4R-терапии у больных с неаллергической (эозинофильной) ТБА показали взаимозаменяемость сравниваемых стратегий в рамках данных фенотипов тяжелой астмы [14, 15]. Кроме этого, исследование по оценке причин и последствий смены ГИБП показало универсальность дупилумаба у больных ТБА как препарата таргетной терапии второй линии [17].

Положительным моментом нашей работы мы считаем то, что предлагается выбор таргетного препарата первой линии и при необходимости второй линии по результатам определения фенотипов ТБА, а не на основании уровня того или иного биомаркера Т2-воспаления.

Ограничения исследования связаны с ретроспективной оценкой и небольшой выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам кластерного анализа нами были определены признаки фенотипов ТБА. Аллергический фенотип характеризуется наличием аллергии и дебюта астмы до 18 лет, сопутствующим аллергическим ринитом и результатом Фадиатоп теста $\geq 1,53$ RAU/L. Для неаллергической эозинофильной астмы характерны признаки: дебют астмы от 32 лет и старше, эозинофилия ≥ 150 кл/мкл, отсутствие аллергии, сопутствующие ХРСсПН и непереносимость НПВП. Для смешанной астмы определена комбинация признаков: наличие аллергии в сочетании с эозинофилией ≥ 300 кл/мкл, дебют в возрасте ≥ 18 и <32 лет, наличие АР и положительный результат алерготеста Фадиатоп, наличие ХПРС и непереносимости НПВП. Учитывая результаты ранее проведенных нами исследований, при аллергическом фенотипе ТБА предпочтение должно отдаваться анти-Ig-E препарату, альтернативой может быть – анти-IL4R-терапия. При неаллергической эозинофильной ТБА препаратами выбора являются анти-IL5 ГИБП, альтернативным – анти-IL4R препарат. При смешанной ТБА целесообразно назначение анти-IL4R-терапии, учитывая участие в патогенезе Th2 и ILC2 механизмов Т2-воспаления.



Поступила / Received 17.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024

Принята в печать / Accepted 11.11.2024

Список литературы / References

- Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e102987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102987>.
- Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2680–2688.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.059>.
- Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, Paganin F, Chanez P. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.038>.
- Halder P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218–224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1754OC>.
- Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.006>.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896oc>.
- Rupani H, Murphy A, Bluer K, Renwick C, McQuitty P, Jackson DJ et al. Biologics in severe asthma: Which one, When and Where? *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1225–1228. <https://doi.org/10.1111/cea.13989>.
- Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11–23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>.
- Ito A, Miyoshi S, Toyota H, Suzuki Y, Uehara Y, Hattori S et al. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes. *Arerugi*. 2022;71(3):210–220. <https://doi.org/10.15036/arerugi.71.210>.
- Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma*. 2018;55(2):152–160. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1322611>.
- Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Клячина ЕС. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов

- с тяжелой бронхиальной астмой в региональном регистре и принципы фенотипирования для выбора таргетной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(9):47–61. <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Smolenskaya OG, Bykova GA, Klyachina ES. Clinical and allergological characteristics of patients with severe bronchial asthma in the regional registry and phenotyping principles for the targeted therapy choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-177>.
12. Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, Kiseleva D. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol*. 2022;13:941492. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941492>.
13. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ. *Способ диагностики аллергической тяжелой бронхиальной астмы*. Патент RU 2786010 C1, 15.12.2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gvjhyd>.
14. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Прямое сравнительное исследование эффективности анти-IgE- и анти-IL4Rα-терапии у пациентов с тяжелой аллергической и смешанной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(9):74–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Direct comparative study of anti-IgE and anti-IL4Rα therapy effectiveness in patients with severe allergic and mixed bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):74–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-195>.
15. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Ковтун ОП, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Прямое сравнительное исследование эффективности меполизумаба и дупилумаба у пациентов с тяжелой неаллергической эозинофильной бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2023;17(20):16–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kovtun OP, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Direct comparative study of the effectiveness of mepolizumab and dupilumab in patients with severe non-allergic eosinophilic asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):16–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-308>.
16. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ. *Схема «Фенотипы Т2 тяжелой бронхиальной астмы и персонализированный выбор генно-инженерной биологической терапии / препарата (Анти-IgE или анти-IL4R, IL13 или анти-IL5)»*. Патент RU 141001, 14.03.2024. Режим доступа: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUDE&DocNumber=141001&TypeFile=html.
17. Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Киселева ДВ, Быкова ГА, Смоленская ОГ, Штанова АА, Степина ДА. Таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы: смена биологического препарата в реальной клинической практике – причины и следствие. *Российский аллергологический журнал*. 2023;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RJA15993>.
- Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV, Bykova GA, Smolenskaya OG, Shtanova AA, Stepina DA. Targeted therapy for severe asthma: switching biological agents in real clinical practice – causes, and consequences. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):439–454. <https://doi.org/10.36691/RJA15993>.
18. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.
19. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814–830. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>.
20. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825–1834.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>.
21. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, Demoly P, Menzies-Gow A, Moreira-Jorge A et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy*. 2020;13:743–752. <https://doi.org/10.2147/JAA.S282205>.
22. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger C, Perruchoud P, Wüthrich AP et al. Current allergic asthma and rhinitis : diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Allergy*. 1998;53(6):608–613. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x>.
23. Wever AM, Wever-Hess J, van Schayck CP, van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy*. 1990;45(2):92–97. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1990.tb00464.x>.
24. Chang YC, Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Fu CH. The Role of Phadiatop Tests and Total Immunoglobulin E Levels in Screening Aeroallergens: A Hospital-Based Cohort Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:135–140. <https://doi.org/10.2147/JAA.S292710>.
25. Wise SK, Lin SY, Toskala E. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic rhinitis-executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):85–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22070>.
26. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
27. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>.
28. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835–846. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>.
29. Chen W, Sadatsafavi M, Tran TN, Murray RB, Wong CBN, Ali N et al. Characterization of Patients in the International Severe Asthma Registry with High Steroid Exposure Who Did or Did Not Initiate Biologic Therapy. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1491–1510. <https://doi.org/10.2147/JAA.S377174>.
30. Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, Vreugde S. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2014;69(9):1154–1161. <https://doi.org/10.1111/all.12440>.
31. Ненасева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология*. 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
- Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko S, Emel'yanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya*. 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, Р. Валента

Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Р. Валента

Написание текста – В.В. Наумова, А.А. Штанова

Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Анализ материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Статистическая обработка – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская

Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, К.А. Зыков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, О.Г. Смоленская, О.П. Ковтун

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Rudolf Valenta

Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Rudolf Valenta

Text development – Veronika V. Naumova, Aleksandra A. Shtanova

Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Material analysis – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Statistical processing – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Kirill A. Zykov

Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Olga G. Smolenskaya, Olga P. Kovtun

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Зыков Кирилл Алексеевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Валента Рудольф, иностранный член РАН, д.м.н., профессор аллергологии, заведующий отделением иммунопатологии, отделением патофизиологии и исследований аллергии, Венский медицинский университет; 1090, Австрия, Вена, ул. Шпитальгассе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Быкова Галина Александровна, к.м.н., Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Штанова Александра Александровна, ординатор по специальности медико-социальная экспертиза, Федеральное бюро медико-социальной экспертизы; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Kirill A. Zykov, Corr. Member RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Rudolf Valenta, Foreign Member RAS, Professor of Division of Immunopathology, Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna; 23, Spitalgasse St., Vienna, 1090, Austria; <https://orcid.org/0000-0001-5944-3365>; rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor; Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Aleksandra A. Shtanova, Resident, Federal Bureau of Medical and Social Expertise; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8104-0017>; alekshtanova@gmail.com

Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности

Г.С. Нуралиева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

А.Е. Шмидт¹, <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>, a_e_schmidt@mail.ru

И.С. Авдеев¹, <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>, ivan.avdeev@list.ru

Г.В. Неклюдова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_gala@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является ведущей причиной летальности пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Одним из ключевых методов лечения ХДН является длительная кислородотерапия (ДКТ). Основная цель ДКТ заключается в улучшении качества жизни, повышении физической работоспособности, снижении частоты обострений и летальности пациентов. Рекомендуется применять кислородотерапию не менее 15–16 ч в день, а при отсутствии эффекта увеличить это время до 24 ч. Показания к ДКТ уже долгое время остаются неизменными. Решение вопроса о назначении ДКТ должно основываться на трехкратных результатах газового состава артериальной крови, причем оценка параметров газообмена может быть произведена только после стабилизации состояния (3–4 нед. после обострения). Также стоит учитывать возможность наличия у пациентов гиперкапнии и вероятность усугубления состояния пациента за счет кислород-индуцированной гиперкапнии и респираторного ацидоза. Несмотря на наличие многочисленных исследований, касающихся применения ДКТ, большинство из них было проведено на пациентах с ХОБЛ, что создает необходимость в более глубоком изучении эффективности данного метода у пациентов с другими заболеваниями. Применение длительной кислородотерапии оказывает положительное влияние на качество жизни, физическую работоспособность, частоту обострений, госпитализаций и выживаемость пациентов. Существуют различные способы доставки кислорода, что позволяет использовать ДКТ не только в состоянии покоя, но и при передвижении пациента на большие расстояния. Важно отметить, что помимо назначения ДКТ пациентам необходимо изменить образ жизни, а именно отказаться от курения, и получать адекватную лекарственную терапию основного заболевания.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия, гипоксемия, газовый состав артериальной крови, курение

Для цитирования: Нуралиева ГС, Шмидт АЕ, Авдеев ИС, Неклюдова ГВ. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. *Медицинский совет*. 2024;18(20):92–99. <https://doi.org/10.21518/ms2024-477>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term oxygen treatment in chronic respiratory failure

Galiya S. Nuralieva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>, galia32@yandex.ru

Anna E. Shmidt¹, <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>, a_e_schmidt@mail.ru

Ivan S. Avdeev¹, <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>, ivan.avdeev@list.ru

Galina V. Nekludova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_gala@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Chronic respiratory failure (CRF) is the leading cause of mortality in patients with pulmonary diseases. One of the key treatments for CRF is long-term oxygen therapy (LTOT). The main purpose of LTOT is to improve the quality of life, increase physical performance, reduce the frequency of exacerbations and mortality of patients. It is recommended to use oxygen therapy for at least 15–16 hours a day, and if there is no effect, increase this time to 24 hours. Indications for LTOT have remained unchanged for a long time. The decision on the appointment of LTOT should be based on three-fold results of the gas composition of arterial blood, and the assessment of gas exchange parameters can be made only after stabilization of the condition (3–4 weeks after exacerbation). It is also worth considering the possibility of hypercapnia in patients and the likelihood of aggravation of the patient's condition due to oxygen-induced hypercapnia and respiratory acidosis. Despite the existence of numerous studies concerning the use of LTOT, most of them have been conducted on patients with COPD, which creates the need for a deeper

study of the effectiveness of this method in patients with other diseases. The use of long-term oxygen therapy has a positive effect on the quality of life, physical performance, the frequency of exacerbations, hospitalizations and patient survival. There are various methods of oxygen delivery, which allows the use of LTOT not only at rest, but also when moving the patient over long distances. It is important to note that in addition to prescribing LTOT, patients need to change their lifestyle, stop smoking, and receive adequate drug therapy for the underlying disease.

Keywords: respiratory failure, prolonged oxygen therapy, hypoxemia, arterial blood gas composition, smoking

For citation: Nuralieva GS, Shmidt AE, Avdeev IS, Nekludova GV. Long-term oxygen treatment in chronic respiratory failure. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-477>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лидирующие позиции среди всех причин летального исхода у пациентов с бронхолегочными заболеваниями (хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), муковисцидозом, БЭ) занимает хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) [1]. Основным признаком ХДН является развитие гипоксемии, и одним из наиболее широко используемых методов лечения данного состояния уже долгое время остается длительная кислородотерапия (ДКТ). Цель ДКТ у пациентов с ХДН – улучшение качества жизни, работоспособности, а также снижение частоты обострений и смертности. Для пациентов с хронической гипоксемией ($\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст.) рекомендовано использовать кислород в течение минимум 15 или 16 ч в день, это время может быть увеличено до 24 ч в случае отсутствия эффекта.

Следует сразу обратить внимание: большинство крупных РКИ применения ДКТ при ХДН были произведены на пациентах с ХОБЛ. Согласно рекомендациям Британского торакального сообщества (БТС) 2015 г. и Американского торакального сообщества 2020 г., пациентов с ИЗЛ, легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) следует вести по рекомендациям ХОБЛ, хоть и уровень доказательности этих рекомендаций низкий [2, 3]. Говоря о пациентах с нейромышечными заболеваниями, БТС рекомендует у таких пациентов преимущественно использовать неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ), хотя добавить к терапии ДКТ при необходимости возможно [2].

В систематическом обзоре и метаанализе оценки эффективности оксигенотерапии в повышении физической работоспособности пациентов с фибротическими ИЗЛ было показано, что кислородотерапия улучшает SpO_2 во время физической нагрузки (средняя разница, MD = 6,26%), продолжительность физической нагрузки (MD = 122,15 с), уменьшает утомляемость (стандартная средняя разница, SMD = -0,30) и одышку (MD = -0,75 единиц по шкале Борга). Системы с высоким потоком кислорода, как правило, были более эффективны, чем системы с низким потоком, в улучшении SpO_2 , продолжительности нагрузки, усталости, одышки и частоты сердечных сокращений [4].

Хроническая гипоксемия является характерной чертой пациентов с тяжелым течением ИЛФ, и добавление кислорода рассматривается как стандартное лечение для уменьшения одышки и улучшения газообмена. Однако существует мало исследований относительно того, какие

клинические факторы у пациентов с ИЛФ после начала ДКТ связаны с улучшением прогноза [5, 6]. В рамках данного вопроса в исследовании M. Ishiwari et al. было показано, что у пациентов с ИЛФ, которым проводилась ДКТ, лечение антифибротическими препаратами было независимым фактором благоприятной выживаемости. Таким образом, лечение антифибротическими препаратами может улучшить прогноз ИЛФ даже после начала ДКТ [7]. Продолжительность жизни пациентов с ИЛФ после начала кислородотерапии составляет около 1,5 лет, а по результатам многофакторного анализа низкий ИМТ, более низкий уровень ФЖЕЛ, DLCO, а также более высокий уровень десатурации при 6МТ являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза у данных пациентов [8].

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ

Показания к ДКТ уже долгое время остаются неизменными. Абсолютные показания – $\text{PaO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. и $\text{SaO}_2 \leq 88\%$. Относительные показания – PaO_2 55–59 мм рт. ст., $\text{SaO}_2 \leq 89\%$, при этом легочное сердце, отеки, полицитемия ($\text{Ht} > 55\%$) [9]. Решение вопроса о назначении ДКТ должно основываться на трехкратных результатах газового состава артериальной крови, оценка параметров газообмена может быть произведена только после стабилизации состояния (3–4 нед. после обострения) [1, 10].

Стоит учитывать, что результаты пульсоксиметрии в данном случае неинформативны, т.к. данный показатель повышен при увеличении уровней карбоксигемоглобина и метгемоглобина. О необходимости оценки именно параметра PaO_2 свидетельствует исследование Y. Lacasse et al., в котором была показана лишь умеренная корреляция между показателями SaO_2 и SpO_2 (КК 0,43; 95% ДИ 0,32–0,53). Ориентируясь только на показатель $\text{SaO}_2 > 88\%$, можно лишить ДКТ 40% пациентов с истинной гипоксией. В результате было показано, что ни SaO_2 , ни тем более SpO_2 не могут быть адекватной заменой прямого измерения PaO_2 при решении вопроса о назначении ДКТ [11].

Также стоит учитывать возможность наличия у пациентов гиперкапнии, ведь велика вероятность усугубления состояния пациента за счет кислород-индуцированной гиперкапнии и респираторного ацидоза. В исследовании J.A. Fleetham et al. было показано, что 24-часовая ДКТ может повысить уровень CO_2 [12]. К тому же повышение уровня PaCO_2 наряду с повышенным уровнем

эритроцитов является предиктором смертности [13]. Однако в исследовании G. Gulbas уровень PaCO_2 не являлся фактором риска фатального исхода: в исследовании приняли участие 228 пациентов, 55 из которых не использовали ДКТ, 112 пользовались менее 15 ч в сут., 61 – более 15 ч в сут. в течение 5 лет. Медиана выживаемости в течение 2 лет улучшилась во 2-й группе ($p < 0,05$), а в 3-й группе отмечена положительная динамика в течение первых 2 лет в сравнении с контрольной группой [14].

Результаты исследования L.L. Chiang et al. показали, что кратковременная оксигенотерапия может притуплять респираторную реакцию на CO_2 при ХОБЛ, осложненной ХДН II типа, и не вызывает осложнений, связанных с гиперкапнией. Были изучены дыхательные реакции на стимуляцию CO_2 у 26 пациентов с ХОБЛ, 12 из которых имели гиперкапнию в покое и гиперинфляцию после кислородной поддержки 2 л/мин. У пациентов с гиперкапнией средний показатель PCO_2 увеличился от $7,1 \pm 0,2$ до $7,8 \pm 0,3$ кПа без развития ацидоза. Также отмечено снижение минутной вентилизации в группе гиперкапнии с $17,9 \pm 3,7$ до $14,8 \pm 4,9$ л после оксигенотерапии ($p < 0,01$) [15].

Согласно рекомендациям Британского респираторного сообщества, клинически стабильные пациенты, у которых последовательно дважды развивается респираторный ацидоз и/или повышается уровень $\text{PaCO}_2 > 1$ кПа (7,5 мм рт. ст.) во время ДКТ, должны продолжать ДКТ в домашних условиях в сочетании с ночной искусственной вентилиацией легких [2].

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА

На данный момент существует несколько источников кислорода для осуществления ДКТ в домашних условиях: это могут быть стационарные или портативные кислородные концентраторы, стальные газовые баллоны или резервуары с жидким кислородом. При выборе источника кислорода должны быть приняты во внимание потребности пациента (степень мобильности, общее состояние), а также характеристики устройства (вес, емкость устройства) [9]. Прототипом современных устройств доставки кислорода является прибор, разработанный Холдейном в 1917 г. К баллону с кислородом и манометром (до 10 л/мин) прикреплялся мешок, в котором накапливался кислород, от мешка шла трубка с маской. В маске была заслонка, которая при выдохе перекрывала трубку с мешком, что предотвращало попадание выдыхаемого воздуха в мешок, а при вдохе заслонка открывалась и пациент вдыхал кислород из мешка [16].

В кохрейновском обзоре эффективности амбулаторной ДКТ (ДКТ с помощью портативных кислородных баллонов / устройств на батарейках или баллонов с жидким кислородом) у пациентов с ХОБЛ с умеренной гипоксией показано уменьшение выраженности одышки после нагрузки и повышение качества жизни. Однако доказательства клинической полезности и эффективности амбулаторного кислорода в улучшении смертности и переносимости упражнений не были очевидны в этом обзоре [17].

В ретроспективном анализе оценки использования портативных кислородных концентраторов (ПКК) было показано, что пациенты использовали свои ПКК при передвижении и в состоянии покоя, при этом значительная часть пациентов корректирует параметры концентратора в течение дня, что потенциально указывает на необходимость динамической индивидуализации дозы подачи кислорода в соответствии с повседневной деятельностью или режимом сна. Также пациенты нуждаются в последующем наблюдении для обеспечения своевременной замены колонок ПКК [18].

ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ

Первые исследования, демонстрировавшие положительное влияние ДКТ на состояние пациентов, были опубликованы во второй половине XX в. В 1970 г. в исследовании T.A. Neff et al. было показано снижение смертности, связанной с легочным сердцем и тяжелой гипоксемией на 30 и 40% соответственно [19].

Первые рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие преимущество в выживаемости пациентов с ХОБЛ, использующих ДКТ, были опубликованы в 80-х гг. XX в. Исследование Ann Intern med 1980 г. включало 203 пациента с ХОБЛ и гипоксемией, они были случайным образом распределены на 2 группы: ДКТ не менее 18 ч в сут. и ночная 12-ч ДКТ. Общая смертность в группе ночной терапии кислородом была в 1,94 раза выше, чем в группе непрерывной терапии кислородом ($p = 0,01$): к концу первого года терапии летальность больных в группе ДКТ не менее 18 ч составила 11,9 против 20,6% в группе ночной ДКТ, к концу 2-го года 22,4 и 40,8% соответственно ($p < 0,01$) [20].

Исследование Medical Research Council (MRC trial) включало 87 пациентов с ХОБЛ с подтвержденной артериальной гипоксемией, длительность ДКТ у которых была не менее 15 ч в сут. через носовые канюли со скоростью 2 л/мин. Значительные различия выживаемости группы ДКТ и контрольной группы были обнаружены через 500 дней от начала исследования, к концу 3-го года терапии летальность в группе ДКТ оказалась 45,2 против 66,7% контрольной группы ($p < 0,05$), а в течение 5-летнего периода исследования вероятность выживания в группе ДКТ значительно улучшилась (62 против 16%), однако 10-летняя выживаемость составила всего 26% [13, 21]. По результатам исследования Machado летальность среди больных ХОБЛ на фоне ДКТ достоверно выше среди женщин, чем среди мужчин (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,15–2,07; $p = 0,004$) [22].

Согласно исследованию H. Annaka et al., сила хвата, одышка, повседневная активность и когнитивные функции являются предикторами 2-летней смертности у пациентов, получавших длительную кислородную терапию [23].

Помимо этого, значительные улучшения у пациентов, применяющих ДКТ, связаны не только с увеличением продолжительности жизни, но и улучшением ее качества. В исследовании Eaton было произведено сравнение уровня качества жизни пациентов с ХОБЛ тяжелого течения, использовавших ДКТ, и пациентов с таким же заболеванием без кислородной поддержки. При помощи опросника

Chronic Respiratory Questionnaire было определено: минимальные клинически значимые улучшения наблюдались в группе ДКТ у 67 и 68% участников через 2 и 6 мес. соответственно в сравнении с контрольной группой, причем улучшение качества жизни напрямую зависело от продолжительности ДКТ [24]. Помимо качества жизни ДКТ улучшает нейropsychический статус пациентов. В исследовании Heaton был сделан вывод, что длительное лечение кислородом связано с определенным улучшением функционирования мозга у пациентов с гипоксемической ДН при ХОБЛ, причем ДКТ может иметь некоторое преимущество перед ночной кислородной терапией в улучшении нейropsychического функционирования [25]. Кроме того, в исследовании J. Borak et al. было отмечено улучшение скорости выполнения заданий и вербальной памяти, снижение выраженности депрессии и беспокойства, улучшение общего настроения, самоудовлетворенности и более позитивное отношение к жизни и проводимому лечению у пациентов, получавших ДКТ в течение 24 ч в сут. в течение 12 мес. [26].

В некоторых работах показано положительное влияние ДКТ на легочную гемодинамику. В работе MRC 1981 г. ДКТ остановила повышение уровня давления в легочной артерии [13], а в работе W. MacNee показано снижение этого показателя [27]. В исследовании R.M. Timms выживаемость была связана со снижением срдЛА в течение первых 6 мес. лечения, к тому же динамика улучшения показателей СДЛА и ударного объема у пациентов с 24-ч кислородной терапией была лучше, чем у тех, у кого ДКТ длилась 12 ч в сут. [28]. Самое длительное наблюдение за динамикой показателей давления в легочной артерии и ЛСС было представлено J. Zielinski et al., изучавших влияние ДКТ на параметры легочной гемодинамики и газообмена в течение 6 лет у 95 пациентов с ХОБЛ, применяющих ДКТ в среднем 15 ч в сут.: в течение первых 2 лет применения ДКТ уровень давления в легочной артерии снижался, далее возвращался к начальному уровню и оставался стабильным, также на фоне терапии увеличивался сердечный выброс во время проведения ДКТ [29].

Исследование D.H. Roberts et al. влияния вдыхания 100% кислорода у пациентов с легочной гипертензией показало увеличение сатурации артериальной крови (91 ± 1 до $99 \pm 0,1\%$, $p < 0,05$) и $P_a 2$ (64 ± 3 до 309 ± 28 мм рт. ст., $p < 0,05$). Также лечение 100% кислородом снижало среднее давление в легочной артерии (56 ± 3 до 53 ± 2 мм рт. ст., $p < 0,05$) и повышало сердечный индекс ($2,1 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,2$ л/мин/м², $p < 0,05$). Расчетное среднее легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) снизилось с $14,1 \pm 1,4$ до $10,6 \pm 1,0$ единиц Вуда ($p < 0,05$). Расширение сосудов 100% кислородом происходило преимущественно в малом круге кровообращения (PVR / системное сосудистое сопротивление от $0,53 \pm 0,04$ до $0,48 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Величина ответа PVR на кислородную терапию коррелировала только с уменьшением возраста пациентов ($r = 0,45$, $p < 0,05$) [30].

Исследование, в котором была оценена эффективность ДКТ у пациентов с легочной гипертензией, включавшее всего лишь 1 нед. терапии кислородом, выявило значительные улучшения в дистанции с тестом 6-минутной ходьбы

у взрослых с легочной гипертензией. Применение ДКТ увеличило расстояние, пройденное при 6МТ, на 25 м (95% ДИ 3–46, $P = 0,027$), в сравнении с группой плацебо. Эти результаты сопоставимы с эффектами, которые проявляются при применении сосудорасширяющих препаратов [31].

Таким образом, кислород является мощным и селективным легочным вазодилататором, однако стоит обратить внимание, что эффективность ДКТ может зависеть от целостности и общей площади поверхности альвеолярного барьера, которая может быть снижена у пациентов с заболеваниями, которые непосредственно влияют на альвеолы (ХОБЛ, ИЛФ и др.).

Некоторые исследования свидетельствуют об улучшении переносимости физических нагрузок пациентами, использующими ДКТ. Несколько перекрестных испытаний показали, что применение кислорода пациентами с ХОБЛ приводит к снижению частоты дыхания, гиперинфляции и способствует значительному повышению толерантности к кратковременным физическим нагрузкам. В исследовании A. Somfay et al. принимали участие пациенты с выраженной бронхообструкцией и легочной гиперинфляцией ($OO 200 \pm 45\%$): была обнаружена положительная динамика показателей легочных объемов, ЧДД, длительности физических нагрузок на фоне ингаляций кислородной смеси с FiO_2 от 0,3 до 1,0. О снижении легочной гиперинфляции свидетельствовало повышение резервного объема вдоха на 480 и 540 мл на фоне повышения концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, также снижалась минутная вентиляция благодаря уменьшению ЧДД [32]. Еще одно исследование показало, что применение кислорода со скоростью 2 л/мин при выполнении теста 6-минутной ходьбы для пациентов с ХОБЛ и гипоксемией, вызванной физическими нагрузками, приводит к увеличению пройденного расстояния в подгруппах гипоксемии в покое (37 ± 40 м; $p < 0,001$) и гипоксии, вызванной физической нагрузкой (28 ± 44 м; $p < 0,001$). С помощью кислорода 42% пациентов с гипоксией в покое и 47% пациентов с гипоксией, вызванной физическими нагрузками, улучшили дистанцию 6-минутной ходьбы до клинически значимой степени (≥ 30 метров) [33]. Оценка показателей физической активности важна не только на этапе назначения ДКТ, но может быть использована в дальнейшем для прогнозирования течения заболевания. Известно, что показатели физической активности (тест встань-сядь) были независимым предиктором смертности у пациентов с ДКТ и ХДН и обеспечивали относительно высокую прогностическую способность в многофакторных моделях [34].

В ряде работ показано, что отсутствие ДКТ у пациентов с гипоксемической ДН в результате ХОБЛ с $PaO_2 < 7,3$ кПа является независимым фактором риска госпитализации по поводу обострения ХОБЛ [35]. В то же время применение ДКТ у пациентов с умеренной гипоксемией ($PaO_2 7,3–9,5$ кПа) снижает число госпитализаций на 23,8%, количество дней, проведенных в стационаре, – на 43,5%, число госпитализированных больных – на 31,2% [36].

Вопрос применения ДКТ у пациентов с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт. ст.) или нормоксемией остается спорным. Исследование D. Gorecka et al. показало, что ДКТ

влияет на выживаемость пациентов с менее выраженной гипоксемией при ХОБЛ. В исследовании приняли участие 135 пациентов с ХОБЛ с PaO_2 7,4–8,7 кПа (56–65 мм рт. ст.) и выраженным ограничением скорости воздушного потока (средний объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) 0,83 (0,28) л). Они были распределены в группу ДКТ ($n = 68$) и контрольную ($n = 67$) группу. Существенных различий в показателях выживаемости между пациентами, получавшими ДКТ, и контрольной группой не обнаружено: кумулятивная выживаемость составила 88% через 1 год, 77% через 2 года и 66% через 3 года [37].

Не было обнаружено снижения смертности при применении кислородотерапии у пациентов с умеренной дневной гипоксемией в состоянии покоя, изолированной ночной гипоксемией или гипоксемией, вызванной физической нагрузкой. Однако некоторые из этих пациентов получают другие значительные преимущества во время ДКТ, в том числе повышенную выносливость к физическим нагрузкам. Необходимо также учитывать побочные эффекты длительной кислородной терапии, такие как снижение подвижности и социальная стигматизация [38].

Несколько исследований продемонстрировали положительное влияние ДКТ на переносимость физических нагрузок у пациентов с нормоксемией. В исследовании M. Emtner et al. сравнивали влияние ДКТ на переносимость физических нагрузок у пациентов с тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 от 36 до 44% от должн.). После 7-недельной программы тренировок на эргометре, пациенты, применявшие кислородную терапию во время нагрузок, увеличили свою выносливость на 38% по сравнению с контрольной группой [39]. Аналогичные результаты в виде улучшения выносливости на фоне применения ДКТ были получены в работе D. Neunhauser et al. [40].

Помимо прочего возможно использование кислорода ночью во время сна у пациентов с нормоксемией в течение дня либо с незначительной гипоксемией, которая не соответствует показаниям к ДКТ, потому что во время сна у таких пациентов развивается ночная гипоксемия из-за нарушения вентилиционно-перфузионного соотношения, особенно выражено снижение вентилиации в REM-фазу, что способствует фрагментации и ухудшению качества сна [2, 41].

В исследовании P.M. Calverley было показано, что использование ДКТ повышает уровень SaO_2 во время сна, уменьшает латентный период сна и улучшает качество сна по результатам ЭЭГ [42]. Также ДКТ снижает риск аритмии во время сна, замедляя ЧСС, устраняя преходящие изменения сегмента ST и пучковые блокады, сокращая интервал QT [43].

В многоцентровом ретроспективном исследовании изучались данные пациентов из 5 центров, которым была выполнена полисомнография. Всего были проанализированы 169 пациентов с ХОБЛ с легкой или умеренной дневной гипоксемией с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. (8 кПа), 77 из них десатурировали во сне без признаков ночного апноэ. Средняя выживаемость была значительно меньше в группе десатурировавших ($2,89 \pm 1,7$ против $3,7 \pm 1,7$ года; $p < 0,003$) [44].

В двойном слепом исследовании в общей сложности принял участие 51 пациент с ХОБЛ средней степени тяжести и дневной гипоксемией $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст., причем 38 человек имели эпизоды ночной гипоксемии. Эти пациенты были разделены на 2 группы по 19 человек, 1-я группа получала кислородную терапию в ночное время со скоростью 3 л/мин, 2-я – группа контроля. Через 3 года в группе, получавшей лечение, СДЛА снизилось на 0,49 кПа (3,7 мм рт. ст.) и увеличилось в контрольной группе на 0,52 кПа (3,9 мм рт. ст.; $p < 0,02$) [45]. В то же время многоцентровое исследование 76 пациентов с ХОБЛ без СОАС не показало достоверного улучшения показателя СДЛА [46].

Помимо десатурации в ночное время у 40% пациентов с ХОБЛ, осложненной гипоксемической ДН, отмечается десатурация во время физической нагрузки [47]. Некоторые работы свидетельствуют о том, что изолированная гипоксемия, вызванная физической нагрузкой, является независимым предиктором повышенного риска 5-летней смертности у пациентов с ХОБЛ (ОР 2,63, 95% ДИ 1,53; 4,51, $p < 0,001$) [48]. В исследовании V. Alvisi et al. приняли участие 10 пациентов с ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ1 $30 \pm 2\%$), гиперинфляцией (ОО $172 \pm 20\%$), без гипоксемии в покое. На фоне ингаляции 30% кислорода во время физической нагрузки наблюдалась меньшая выраженность одышки по ВАШ (от $2,5 \pm 0,6$ до $1,5 \pm 0,6$ балла), повышение емкости вдоха на 11%, снижение минутной вентилиции и дыхательного объема на 11 и 12% соответственно, снижением показателя $\text{P}_{0.1}$ (индекса центральной инспираторной активности) на 13% [49].

Систематический обзор и метаанализ R. Sami et al. подтвердил гипотезу о том, что проведение ДКТ на дому связано со значительно более низким риском повторной госпитализации. Было показано, что частота повторной госпитализации при ХОБЛ у пациентов, получавших ДКТ более 8 мес., ниже, чем у тех, кто получал ДКТ менее 8 мес. или не получал ДКТ [50]. По-видимому, такой эффект оксигенотерапии при госпитализации может быть связан с устранением приступов тяжелой десатурации и улучшением легочной гемодинамики [29]. В то же время в другом метаанализе показано, что само использование ДКТ является значимым предиктором повторной госпитализации у пациентов с ХОБЛ [51].

Однако в исследовании влияния продолжительности ДКТ у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения на частоту госпитализации ДКТ в течение 24 ч в день не привела к снижению риска госпитализации или смерти в течение 1 года по сравнению с ДКТ в течение 15 ч в день. Риск госпитализации или смерти в течение 1 года в 24-ч группе был не ниже, чем в 15-ч группе (средняя частота 124,7 и 124,5 случая на 100 человек-лет соответственно; ОШ, 0,99; 95% ДИ, 0,72–1,36; 90% ДИ 0,76–1,29; $p = 0,007$) [52].

КУРЕНИЕ И ДЛИТЕЛЬНАЯ КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ

Вопрос применения ДКТ для пациентов, продолжающих курить, остается спорным. Согласно австралийским рекомендациям, курение является абсолютным противопоказанием к назначению кислородной терапии [53],

их британские коллеги рекомендуют сообщить пациенту, что кислород приносит ограниченную клиническую пользу для тех, кто продолжает курить [2].

У пациентов, продолжающих курение на фоне ДКТ, нивелируются благоприятные эффекты кислородной терапии из-за повышения уровня карбоксигемоглобина, к тому же курение приводит к ускорению снижения функции легких, вторичной полицитемии и повышенной смертности [54]. Однако помимо физиологических неблагоприятных эффектов курение при ДКТ вызывает пожароопасные ситуации. Исследование в 4 американских штатах с 2000 по 2007 г. задокументировало 38 смертельных случаев, связанных с курением и кислородотерапией, а также 16 травм без летального исхода [55]. Причем в ряде исследований показано, что причиной возгорания может быть не только курение самого пациента, но и тех, кто находится рядом [55, 56]. Последствия пожаров, вызванных курением при использовании ДКТ различны: в одном из исследований, в котором принял участие 21 пациент с ДКТ с частичными ожогами, 57% получили повреждение дыхательных путей, 5 (22%) потребовалась интубация и искусственная вентиляция легких и 2 умерли во время госпитализации [57].

К тому же растет количество сообщений об электронных сигаретах, вызывающих инциденты, связанные с пожаром, если они используются вблизи приборов ДКТ.

Таким образом, использование электронных сигарет пациентами, применяющими ДКТ, также настоятельно не рекомендуется ввиду высокого риска возникновения пожароопасной ситуации и ожогов [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительная кислородотерапия остается одним из наиболее широко используемых методов лечения пациентов с ХДН, способствуя улучшению уровня оксигенации, переносимости физических нагрузок, а также уменьшению одышки и утомляемости. При этом системы с высоким потоком кислорода, как правило, были более эффективны. Изучение факторов, влияющих на выживаемость пациентов с идиопатическим легочным фиброзом на фоне ДКТ, выявило, что применение антифибротических препаратов также положительно сказывается на прогнозе. Исследования способов доставки кислорода в домашних условиях показывают, что ДКТ способствовала уменьшению выраженности одышки после нагрузки и повышению качества жизни пациентов. Важным является и влияние курения на результаты терапии: продолжающееся курение может нивелировать положительные эффекты ДКТ и вызвать пожароопасные ситуации.



Поступила / Received 05.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2024

Принята в печать / Accepted 28.09.2024

Список литературы / References

1. Авдеев СН. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности. М.: ФГУ «НИИ Пульмонологии ФМБА» России; 2011. 22 с. Режим доступа: <https://lim-nn.ru/upload/iblock/d6f/jffmmegifajqzwcwq%20hjnypvk.pdf>.
2. Harding M, Suntharalingam J, Wilkinson T. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax*. 2015;70(6):589–591. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206918>.
3. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):e121–e141. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608>.
4. Lin LY, Wu YC, Wu JS, Tai HY, Huang TW, Cheng WH. Oxygen therapy for exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Respir Med*. 2024;227:107657. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107657>.
5. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, Holland AE. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.160080-2016>.
6. Rantala HA, Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Lehto JT. Predictors of Impaired Survival in Subjects With Long-Term Oxygen Therapy. *Respir Care*. 2019;64(11):1401–1409. <https://doi.org/10.4187/respcare.06615>.
7. Ishiwari M, Kono Y, Togashi Y, Kobayashi K, Kikuchi R, Kogami M, Abe S. Prognostic significance of antifibrotic agents in idiopathic pulmonary fibrosis after initiation of long-term oxygen therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2024;41(1):e2024002. <https://doi.org/10.36141/svld.v41i1.15264>.
8. Kataoka K, Oda K, Takizawa H, Ogura T, Miyamoto A, Inoue Y et al. Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy. *Sci Rep*. 2023;13(1):13664. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40508-8>.
9. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005–1012. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021322>.
10. Koczulla AR, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K, Gloeckl R. Long-Term Oxygen Therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(51-52):871–877. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0871>.
11. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, Bernard S, Sériès F, Bernatchez HJ, Maltais F. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00272–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00272-2021>.
12. Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, Anthonisen NR. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(6):833–840. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.6.833>.
13. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1(8222):681–686. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6110912/>.
14. Gulbas G, Gunen H, In E, Kilic T. Long-term follow-up of chronic obstructive pulmonary disease patients on long-term oxygen treatment. *Int J Clin Pract*. 2012;66(2):152–157. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02833.x>.
15. Chiang LL, Hung TC, Ho SC, Lin HC, Yu CT, Wang CH, Kuo HP. Respiratory response to carbon dioxide stimulation during low flow supplemental oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *J Formos Med Assoc*. 2002;101(9):607–615. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12645187/>.
16. Haldane JS. The therapeutic administration of oxygen. *Br Med J*. 1917;1(2928):181–183. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2928.181>.
17. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD000238. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000238.pub2>.
18. Glezer S, Hess MW, Kamada AK. Patient Use Patterns of Portable Oxygen Concentrators. *Pulm Ther*. 2024;10(1):123–132. <https://doi.org/10.1007/s41030-024-00252-4>.
19. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med*. 1970;72(5):621–626. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-72-5-621>.
20. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391–398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>.
21. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax*. 1987;42(2):105–110. <https://doi.org/10.1136/thx.42.2.105>.

22. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):524–549. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1057OC>.
23. Annaka H, Nomura T, Moriyama H. Predictors of 2-Year Mortality in Patients Receiving Long-Term Oxygen Therapy: A Prospective Observational Study. *J Palliat Med*. 2024;27(4):495–502. <https://doi.org/10.1089/jpm.2023.0505>.
24. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med*. 2004;98(4):285–293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.10.008>.
25. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1983;143(10):1941–1947. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6625781/>.
26. Borak J, Sliwiński P, Tobiasz M, Górecka D, Zieliński J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996;51(1):7–11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8901313/>.
27. MacNee W, Morgan AD, Wathen CG, Muir AL, Flenley DC. Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. The effects of oxygen. *Respiration*. 1985;48(3):206–215. <https://doi.org/10.1159/000194831>.
28. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985;102(1):29–36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-1-29>.
29. Zieliński J, Tobiasz M, Hawrytkiewicz I, Sliwiński P, Pałasiwicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*. 1998;113(1):65–70. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.65>.
30. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(5):1547–1555. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1547>.
31. Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, Lo Cascio C, Huber LC, Tanner FC et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur Heart J*. 2015;36(10):615–623. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf540>.
32. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J*. 2001;18(1):77–84. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00082201>.
33. Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, Schwedhelm AL, Buhrow D, Jerrentrop A et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled, Single-blind, Crossover Trial. *Chest*. 2017;151(4):795–803. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.044>.
34. Björklund F, Palm A, Gorani JA, Ahmadi Z, Sundh J, Theorell-Haglöw J et al. Breathlessness and exercise performance to predict mortality in long-term oxygen therapy - The population-based DISCOVERY study. *Respir Med*. 2023;216:107306. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107306>.
35. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarabill J, Félez MA, Sunyer J et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1002–1007. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.6.2006012>.
36. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002;20(1):38–42. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00284202>.
37. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674–679. <https://doi.org/10.1136/thx.52.8.674>.
38. Daher A, Dreher M. Supplemental oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: is less is more? How much is too much? *Curr Opin Pulm Med*. 2024;30(2):179–184. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000001025>.
39. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1034–1042. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525oc>.
40. Neunhäuserer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, Kaiser B, Niederseer D, Hartl S et al. Supplemental Oxygen During High-Intensity Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med*. 2016;129(11):1185–1193. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.023>.
41. Magnussen H, Kirsten AM, Köhler D, Morr H, Sitter H, Worth H et al. Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine. *Pneumologie*. 2008;62(12):748–756. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038290>.
42. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(2):206–210. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.2.206>.
43. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med*. 1982;306(3):125–130. <https://doi.org/10.1056/nejm198201213060301>.
44. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest*. 1992;101(3):649–655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.649>.
45. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costaragos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(5):1070–1076. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.145.5.1070>.
46. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enghart M, Schott R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1002–1008. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14510029>.
47. O'Donohue WJ Jr. Home oxygen therapy. *Clin Chest Med*. 1997;18(3):535–545. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70400-7](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70400-7).
48. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134(4):746–752. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0520>.
49. Alvisi V, Mirkovic T, Nesme P, Guérin C, Milic-Emili J. Acute effects of hyperoxia on dyspnea in hypoxemia patients with chronic airway obstruction at rest. *Chest*. 2003;123(4):1038–1046. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1038>.
50. Sami R, Savari MA, Mansourian M, Ghazavi R, Meamar R. Effect of Long-Term Oxygen Therapy on Reducing Rehospitalization of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Ther*. 2023;9(2):255–270. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00221-3>.
51. Chow R, So OW, Im JHB, Chapman KR, Orchanian-Cheff A, Gershon AS, Wu R. Predictors of Readmission, for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – A Systematic Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2581–2617. <https://doi.org/10.2147/copd.s418295>.
52. Ekström M, Andersson A, Papadopoulos S, Kipper T, Pedersen B, Kricka O et al. Long-Term Oxygen Therapy for 24 or 15 Hours per Day in Severe Hypoxemia. *N Engl J Med*. 2024;391(11):977–988. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2402638>.
53. McDonald CF, Whyte K, Jenkins S, Serginson J, Frith P. Clinical Practice Guideline on Adult Domiciliary Oxygen Therapy: Executive summary from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2016;21(1):76–78. <https://doi.org/10.1111/resp.12678>.
54. Calverley PM, Leggett RJ, McEldey L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(5):507–510. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.125.5.507>.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal fires associated with smoking during long-term oxygen therapy – Maine, Massachusetts, New Hampshire, and Oklahoma, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(31):852–854. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5731a3.htm>.
56. Robb BW, Hungness ES, Hershko DD, Warden GD, Kagan RJ. Home oxygen therapy: adjunct or risk factor? *J Burn Care Rehabil*. 2003;24(6):403–402. <https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000096275.27946.68>.
57. Chang TT, Lipinski CA, Sherman HF. A hazard of home oxygen therapy. *J Burn Care Rehabil*. 2001;22(1):71–74. Available at: <https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/22/1/71/4636806?redirectedFrom=fulltext>.
58. Lacasse Y, Légaré M, Maltais F. E-cigarette use in patients receiving home oxygen therapy. *Can Respir J*. 2015;22(2):83–85. <https://doi.org/10.1155/2015/215932>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.С. Нуралиева

Концепция и дизайн исследования – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, И.С. Авдеев, Г.В. Неклюдова

Написание текста – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, И.С. Авдеев

Сбор и обработка материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, И.С. Авдеев

Обзор литературы – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, И.С. Авдеев

Анализ материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, И.С. Авдеев
 Редактирование – Г.С. Нуралиева, Г.В. Неклюдова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.С. Нуралиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Galiya S. Nuralieva
 Study concept and design – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Ivan S. Avdeev, Galina V. Nekludova
 Text development – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Ivan S. Avdeev
 Collection and processing of material – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Ivan S. Avdeev
 Literature review – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Ivan S. Avdeev
 Material analysis – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Ivan S. Avdeev
 Editing – Galiya S. Nuralieva, Galina V. Nekludova
 Approval of the final version of the article – Galiya S. Nuralieva

Информация об авторах:

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; galia32@yandex.ru

Шмидт Анна Евгеньевна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; a_e_schmidt@mail.ru

Авдеев Иван Сергеевич, студент института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ivan.avdeev@list.ru

Неклудова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; nekludova_gala@mail.ru

Information about the authors:

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; galia32@yandex.ru

Anna E. Shmidt, Assistant, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a_e_schmidt@mail.ru

Ivan S. Avdeev, Student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ivan.avdeev@list.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; nekludova_gala@mail.ru

Оценка спектра сенсибилизации детей с бронхиальной астмой в Москве и Московской области

Н.Г. Колосова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

А.Р. Денисова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, Anita_D@mail.ru

В.Д. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

Резюме

Введение. Патогенетической характеристикой atopической бронхиальной астмы является хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей, инициируемое контактом с причинно-значимыми аллергенами. Идентификация сенсибилизации является необходимым условием успешной терапии бронхиальной астмы.

Цель. Изучить возрастную динамику спектра сенсибилизации к аллергенам у детей с бронхиальной астмой, наблюдающихся в лечебных учреждениях Москвы и Московской области.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одномоментное популяционное исследование спектра аллергической сенсибилизации бронхиальной астмы у 970 детей от 0 до 17 лет 11 мес., проживающих в Москве и Московской области, на основании медицинской документации.

Результаты. В исследуемой когорте детей с бронхиальной астмой оценка общего IgE проведена лишь у 37,11% (n = 360) пациентов, из них повышенный уровень IgE выявлен в 81% случаев (292 ребенка), что свидетельствует о преобладании фенотипа atopической бронхиальной астмы над неатопической. Анализ показал, что паттерны сенсибилизации различались в зависимости от возрастной группы. Бытовая сенсибилизация преобладала у большинства пациентов всех возрастов. У детей до 4 лет, наряду с бытовой сенсибилизацией, в 36% случаев отмечена также пищевая сенсибилизация, которая была самой высокой по сравнению с другими возрастными периодами. Обнаружено, что сенсибилизация бытовым и пыльцевым аллергеном значительно увеличивается с возрастом (p < 0,05). Перекрестная (к пыльце ветроопыляемых растений) сенсибилизация к пищевым аллергенам была низкой, но увеличивалась с раннего возраста и до 15–18 лет. Наиболее часто бронхиальная астма сочетается с аллергическим ринитом – 18% с постепенным нарастанием показателей к 18 годам. Сочетание бронхиальной астмы и atopического дерматита практически одинаково у детей до 14 лет.

Выводы. Установлено, что у детей с бронхиальной астмой, проживающих в Москве и Московской области, выявлено превалирование сенсибилизации к пищевым аллергенам до 4-летнего возраста, а у детей старше 5 лет – к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, что должно быть учтено при ведении этих пациентов.

Ключевые слова: аллергены, сенсибилизация, коморбидные заболевания, бронхиальная астма, дети

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова АР, Денисова ВД. Оценка спектра сенсибилизации детей с бронхиальной астмой в Москве и Московской области. *Медицинский совет*. 2024;18(20):100–105. <https://doi.org/10.21518/ms2024-512>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the spectrum of sensitization in children with bronchial asthma in Moscow and Moscow region

Natalia G. Kolosova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Anita R. Denisova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, Anita_D@mail.ru

Veronika D. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

Abstract

Introduction. Chronic allergic respiratory inflammation triggered by contact with cause-significant allergens is the pathogenetic characteristic of atopical bronchial asthma. Identification of sensitization is essential for successful therapy of bronchial asthma.

Aim. To study age-related changes in the spectrum of sensitization to allergens in children with bronchial asthma followed up in healthcare facilities of Moscow and Moscow region.

Materials and methods. A total of 970 children aged 0 to 17 years 11 months residing in Moscow and Moscow region were include in the retrospective, cross-sectional, population-based study of the spectrum of allergic sensitization of bronchial asthma based on their medical records.

Results. Total IgE was only assessed in 37.11% (n = 360) of patients from the study cohort of children with bronchial asthma, of which an elevated IgE level was identified in 81% of cases (292 children), suggesting the prevalence of the atopical bronchial

asthma phenotype over non-atopic asthma phenotype. The analysis showed the changing patterns of allergen sensitization by age group. Most of the patients, irrespective of their age, showed sensitization to household allergens. In addition to household allergen sensitization, food sensitization was also reported in 36% in children under 4 years of age, which was the highest rate as compared to other age periods. Sensitization to household and pollen allergens was found to increase significantly as children age ($p < 0.05$). Cross-sensitization (to pollens produced from wind-pollinated plants) to food allergens was low, but increased from an early age up to 15–18 years. Allergic rhinitis (AR) is a very common comorbidity of asthma and accounts for 18% with a gradual increase in indicators by the age of 18. Children with concurrent asthma have almost the same incidence of developing atopic dermatitis up to age 18.

Conclusions. The prevalence of sensitization to food allergens has been established in children with asthma residing in Moscow and Moscow region under 4 years old, and the prevalence of sensitization to household, pollen and epidermal allergens – over 5 years old, which should be taken into account when managing these patients.

Keywords: allergens, sensitization, comorbid diseases, bronchial asthma, children

For citation: Kolosova NG, Denisova AR, Denisova VD. Evaluation of the spectrum of sensitization in children with bronchial asthma in Moscow and Moscow region. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-512>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, которое определяется повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, стеснения в груди и кашля, которые меняются со временем и интенсивностью, а также изменением показателей функции внешнего дыхания по обструктивному типу¹. Ее распространенность составляет около 5–10% во всем мире [1, 2]. В детском возрасте диагноз ставится на основании характерных симптомов и анамнеза, т. е. ≥ 3 эпизодов бронхиальной обструкции в течение 12 мес., наличия факторов риска развития БА при исключении других причин бронхиальной обструкции² [1, 2]. Атопия, генетическая предрасположенность к выработке избыточного количества антител иммуноглобулина Е (IgE) при воздействии аллергенов, выявляется у большинства детей с астмой [3].

Аллергическая сенсibilизация является одним из ключевых компонентов развития аллергии [4, 5]. С развитием современных технологий и точной медицины поиск биологических маркеров, которые могут помочь в лечении заболеваний, является основополагающим для различных областей медицины и может внести значительный вклад в эффективность аллергологической клинической практики [6]. Аллергическая сенсibilизация – это реакция гиперчувствительности на определенный антиген, которую можно оценить путем *in vivo* демонстрации связанного IgE и дегрануляции тучных клеток с помощью кожного прик-теста или *in vitro* тестов для выявления продукции специфических IgE к определенному аллергену [7].

Несомненно, что определение причинно-значимого аллергена у пациента с БА позволит создать гипоаллергенную среду, минимизировать риск обострений, предотвратить прогрессирование заболевания и, если это возможно, провести аллерген-специфическую иммунотерапию³.

Спектр сенсibilизации к тем или иным аллергенам имеет региональные особенности, что обусловлено как климатогеографическими, так и экологическими и этно-бытовыми характеристиками региона, в котором проживают

пациенты с астмой. У городских жителей выше значимость бытовой аллергии, стрессов, пассивного курения, а у сельских – выше значимость эпидермальной сенсibilизации (перхоть лошади, шерсть оленя в оленеводческих регионах) [8]. Кроме того, у пациентов с БА возможны различные паттерны сенсibilизации к аллергенам в зависимости от возраста, пола, региона и места проживания (городские или сельские условия), этнической принадлежности, семейной истории по атопии, наличия животных [9].

Поэтому **целью** данного исследования было оценить возрастные особенности спектра сенсibilизации к аллергенам у детей с БА, наблюдающихся в лечебных учреждениях Москвы и Московской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одномоментное популяционное исследование спектра аллергической сенсibilизации БА у 970 детей от 0 до 17 лет 11 мес., проживающих в Москве и Московской области, на основании медицинской документации. Дизайн исследования не предполагал подбор участников, т. к. была включена сплошная выборка детей с БА, наблюдающихся в 2023–2024 гг. в Университетской детской клинической больнице Сеченовского центра материнства и детства, ГБУЗ «Детская городская поликлиника №32 ДЗМ», ГБУЗ Московской области «НИКИ детства МЗ МО». В исследовании использовались только деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании медицинским организациям. Все пациенты и/или законные представители при прикреплении к медицинской организации подписывают «заявление о выборе медицинской организации», в котором отдельным пунктом прописано право медицинской организации осуществлять все действия (операции) с персональными данными (сбор, ввод, систематизацию, накопление, хранение (в электронном виде и бумажном носителе), уточнение, обновление, передачу, изменение, модификацию, использование, обезличивание, блокирование, уничтожение), а также право обрабатывать персональные данные посредством внесения их в электронную базу данных, включения в списки (реестры) и отчетные формы.

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report>.

² Ibid.

³ Ibid.

Критерии включения: данные детей в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес. с установленным диагнозом БА (в сочетании или без другого аллергического заболевания), включенных в реестры наблюдения педиатра и/или аллерголога-иммунолога.

Критерии не включения

Данные о пациентах иного возраста (старше 18 лет) и пациентах с неустановленным диагнозом БА.

Иммунологическое обследование заключалось в количественном определении специфических IgE в сыворотке крови к ингаляционным (пыльцевым, бытовым, плесневым, эпидермальным) и пищевым аллергенам методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛ). Концентрация IgE (МЕ/мл) к пищевым и респираторным аллергенам учитывалась по классам: 0 класс (0–0,34), I класс (0,35–0,69), II класс (0,7–3,49), III класс (3,5–17,4), IV класс (17,5–52,4), V класс (52,5–99,0), VI класс (>100).

Спектр сенсибилизации анализировали с учетом пола и возраста детей с БА, наличия сопутствующих аллергических заболеваний.

Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS версии 17.0 (IBM SPSS, США). Описание количественных переменных выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения. Сравнение групп проводили при помощи критериев Манна – Уитни (в случае сравнения двух выборок) и Краскела – Уоллиса (≥ 3 выборок). Для оценки различий частотных признаков в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ медицинской документации показал, что из включенных 970 детей с БА преобладают мальчики (74%) во всех возрастных периодах (табл.), оценка общего уровня IgE проведена лишь у 37,11% ($n = 360$) пациентов. Наименьшее количество обследованных наблюдается в раннем возрасте (0–4 года), существенно возрастает после 5 лет, что связано, по-видимому, с малой информативностью исследования общего IgE у детей до 4-летнего возраста. У обследованных детей повышенный уровень IgE выявлен в 81% случаев (292 человека), что свидетельствует о преобладании фенотипа атопической БА в детском возрасте над неатопической и согласуется с данными литературы [2]. Установление фенотипа БА является ключевым для выбора оптимальной терапии, позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению и определяет прогноз заболевания [10].

При оценке спектра сенсибилизации группы аллергенов были распределены по профилям: профиль А – бытовые аэроаллергены; профиль В – пыльца деревьев и трав; профиль С – аллергены животных; профиль D – грибковые аллергены и «молекулы наиболее распространенных пищевых аллергенов» и профиль Е – молекулы наиболее распространенных пищевых аллергенов.

В исследуемой когорте детей с БА распространенность сенсибилизации увеличивается в детском и до подрост-

● **Таблица.** Распределение детей по полу, возрасту и уровню общего IgE

● **Table.** Distribution of children by gender, age and total IgE level

Показатель	Возрастные группы				
	Все дети ($n = 970$; 0–18 лет)	0–4 года ($n = 22$)	5–9 лет ($n = 226$)	10–14 лет ($n = 420$)	15–18 лет ($n = 302$)
Пол					
женский	256 (26%)	6 (27%)	67 (30%)	102 (24%)	81 (27%)
мужской	714 (74%)	16 (73%)	159 (70%)	318 (76%)	221 (73%)
Возраст					
n	970	22	226	420	302
Median (IQR)	12,9 (9,8, 15,4)	4,0 (2,2, 4,4)	8,0 (7,0, 9,0)	12,4 (11,0, 13,8)	16,2 (15,6, 17,0)
Range	1,0, 18,0	1,0, 4,8	5,0, 10,0	10,0, 15,0	15,0, 18,0
Уровень IgE					
	37,11% (360)	22% ($n = 5$)	46% ($n = 104$)	37,14% ($n = 156$)	31,5% ($n = 95$)
Норма	68 (19%)	0 (0%)	19 (18%)	27 (17%)	22 (23%)
Повышен	292 (81%)	5 (100%)	85 (82%)	129 (83%)	73 (77%)
Исследование не проводилось/нет данных	610	17	122	264	207

кового возраста (рис. 1). Кроме того, паттерны сенсибилизации различались в зависимости от возрастной группы.

Бытовая сенсибилизация подтверждена у 41% ($n = 401$) пациентов, при этом отмечено значимое возрастание показателей у детей старше 5 лет. Среди причинных аллергенов преобладают аллергены домашней пыли (32%, $n = 312$) и клещей домашней пыли (28%, $n = 270$) (рис. 1).

Пыльцевая сенсибилизация выявлена у 52% ($n = 504$), при этом отмечено значимое увеличение показателей у детей после 5-летнего возраста. Среди причинных аллергенов преобладают аллергены пыльцы деревьев (32%, $n = 312$) и луговых трав (21%, $n = 206$) (рис. 1).

Эпидермальная сенсибилизация подтверждена у 28% ($n = 270$), преимущественно за счет детей старше 5 лет. Среди причинных аллергенов преобладают аллергены домашних животных (кошки и собаки).

Грибковая сенсибилизация выявлена у 6,6% ($n = 64$). Среди причинных аллергенов преобладают аллергены смеси плесени, в частности альтернарии. Сенсибилизация к плесени была низкой во всех возрастных группах.

Пищевая сенсибилизация подтверждена у 17% ($n = 162$), в возрасте до 4 лет она является ведущей и выявляется у 36% ($n = 8$). Среди причинных аллергенов преобладают аллергены белка коровьего молока. Перекрестная сенсибилизация к пыльцевым аллергенам составила 4,7% ($n = 46$) и выявлена преимущественно у детей старше 15 лет.

Следует отметить, что поливалентная (к нескольким группам аллергенов) сенсибилизация отмечена у большинства пациентов (41%, $n = 398$).

Пациенты, страдающие БА, подвержены риску развития сопутствующих заболеваний со схожим воспалительным

процессом. Так, в возрасте до 4 лет БА сочетается с аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АД), с 5 до 9 лет – АД становится меньше, но появляется поллиноз, и далее эта тенденция сохраняется до 18 лет (рис. 2).

Наиболее часто БА сочетается с АР (в 18% случаев), и при этом отмечается постепенное нарастание показателей до 18 лет (с 9,1 до 19%). Сочетание БА и АД практически одинаково у детей всех возрастных групп (3,5%), однако незначительно выше у детей первых 5 лет жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование спектра сенсибилизации позволяет более подробно изучить механизмы, участвующие в развитии аллергических заболеваний, и в частности БА. Известно, что моноенсибилизированных лиц следует анализировать иначе, чем полиенсибилизированных, поскольку полиенсибилизация, по-видимому, связана с сохранением и тяжестью аллергических заболеваний [11]. Более того, аллергическая сенсибилизация играет прогностическую роль в развитии аллергии [12].

В большинстве случаев ($n = 81\%$) у пациентов, которым было проведено исследование общего уровня IgE, результат был выше референсных возрастных значений. Это согласуется с предыдущими исследованиями,

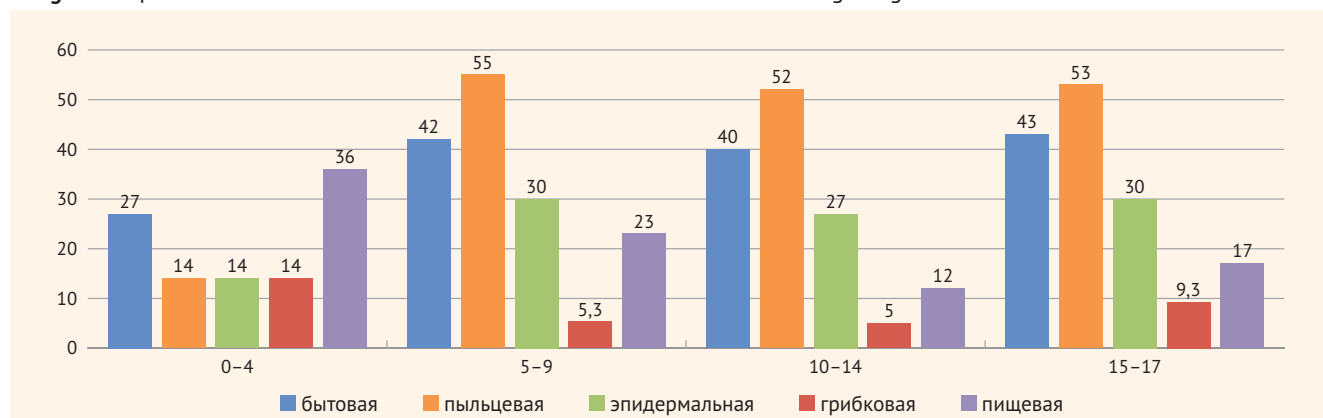
предполагающими, что общий IgE является характеристикой большинства аллергических заболеваний, включая астму [13]. Однако повышенные уровни не являются ни чувствительными, ни специфичными для диагностики аллергии и могут наблюдаться при различных состояниях, таких как паразитарная инвазия, иммунодефицитные состояния, инфекция вируса Эпштейна – Барр, ревматоидный артрит [14, 15].

Специфический IgE действует как начальный триггер для последовательности провоспалительных реакций у сенсибилизированных лиц, что приводит к симптомам аллергии, поражающим различные органы. Однако наличие аллерген-специфического IgE может также наблюдаться у людей, не имеющих аллергических заболеваний [16].

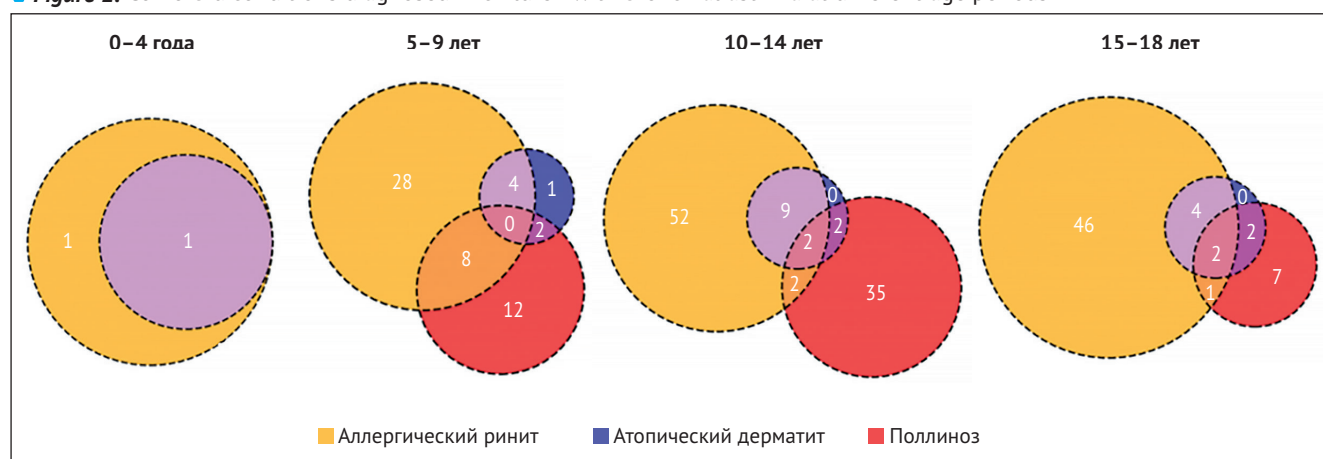
В нашем исследовании преобладала бытовая сенсибилизация у пациентов всех возрастов. Следует отметить, что у детей до 4 лет, наряду с бытовой сенсибилизацией, в большом проценте случаев (36%) отмечена также пищевая сенсибилизация, в то время как суммарно во всех возрастах она составила 17%.

В настоящем исследовании мы обнаружили, что сенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам значительно увеличивается у детей после 5-летнего возраста ($p < 0,05$). Эти результаты могут быть связаны с естественным течением атопических расстройств (атопический

● **Рисунок 1.** Спектр сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой в зависимости от возраста
● **Figure 1.** Spectrum of sensitization in children with bronchial asthma according to age



● **Рисунок 2.** Коморбидные заболевания, диагностированные у детей с бронхиальной астмой в различные возрастные периоды
● **Figure 2.** Comorbid conditions diagnosed in children with bronchial asthma at different age periods



марш), когда воздействие аллергенов на открытом воздухе происходит в более позднем детстве.

Сенсибилизация к клещам была наиболее частым типом во всех группах, поскольку воздействие их происходит круглый год, а отсутствие должной уборки способствует их размножению. Наши данные согласуются с имеющимися результатами, полученными в аналогичных исследованиях [17, 18].

Высокая частота сенсибилизации к эпидермальным аллергенам указывает на частый контакт с домашними животными. Рост урбанизации способствовал аллергенности пылицы, в то время как образ жизни в помещении в современном обществе благоприятствует контакту с аллергенами домашних животных, особенно собак и кошек [19].

Связь между астмой и пищевой аллергией является спорной. Некоторые авторы предполагают, что частота пищевой сенсибилизации у детей-астматиков выше, чем можно было бы ожидать для населения в целом. Североамериканское исследование пациентов с астмой показало, что 45% были сенсибилизированы по крайней мере к одному из шести типов пищи, на которые они были протестированы (яйца, коровье молоко, соя, арахис, пшеница и рыба) [20].

АР, астма, АД и поллиноз являются аллергическими заболеваниями, которые могут быть опосредованы антителами IgE [12]. Аллергическая сенсибилизация играет важную роль в развитии этих заболеваний. Однако могут быть задействованы механизмы, не связанные с IgE, и их следует учитывать, особенно когда речь идет об объяснении появления аллергии у младенцев и маленьких детей [21]. Кроме того, можно предположить многофакторную этиологию развития БА у младенцев, например вирусные респираторные инфекции [22].

Термин «мультиморбидность» изначально использовался для обозначения наличия аллергических заболеваний, которые имеют одинаковое развитие: астма, ринит и АД.

Однако недавние исследования показывают, что астма, ринит, АД и IgE-опосредованная пищевая аллергия сопутствуют родственным химическим медиаторам воспаления, вырабатываемым лимфоцитами Т-хелперами 2 (Th2), имеют общие гены и даже демонстрируют схожие клинические характеристики [23].

Настоящее исследование выявило несколько ограничений. Хотя БА и АР, поллиноз имеют много общего и относятся к респираторным заболеваниям, дифференциальная диагностика могла привести к недооценке определенной информации.

Еще одним ограничением было измерение только тех компонентов аллергенов, которые доступны для диагностики в амбулаторной практике.

В заключение следует сказать, что исследования профиля аллергической сенсибилизации у пациентов с БА предлагают инструменты для более эффективной профилактики, диагностики и лечения заболевания [24, 25]. Детская астма обычно связана с эозинофилией, повышенным уровнем IgE в сыворотке и значительным уровнем сенсибилизации, что указывает на атопию.

ВЫВОДЫ

У детей с БА, проживающих в Москве и Московской области, выявлено превалирование сенсибилизации к пищевым аллергенам до 4-летнего возраста, в дальнейшем значимость пищевой сенсибилизации снижается. С возрастом в значительной степени выявляется увеличение спектра сенсибилизации, среди которой преобладают пыльцевые, бытовые и эпидермальные аллергены. Данные закономерности следует учитывать при ведении пациентов с БА. MC

Поступила / Received 08.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2024

Принята в печать / Accepted 01.11.2024

Список литературы / References

1. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Васильева ОС, Генне НА и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
2. Генне НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Ревякина ВА. *Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика*. 6-е изд. М.: МедКом-Про; 2021. 228 с.
3. Meher BK, Pradhan DD, Mahar J, Sahu SK. Prevalence of Allergic Sensitization in Childhood Asthma. *Cureus*. 2021;13(5):e15311. <https://doi.org/10.7759/cureus.15311>.
4. Onell A, Whiteman A, Nordlund B, Baldracchini F, Mazzoleni G, Hedlin G et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods. *Allergy*. 2017;72(4):590–597. <https://doi.org/10.1111/all.13047>.
5. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):616–625. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.026>.
6. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347–1358. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.010>.
7. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, Dytner AM, Kozyrskyj AL, Ramsey C, Becker AB. Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic diseases in adolescence. *JAMA Pediatr*. 2016;170:393–395. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4127>.
8. Aranda CS, Cocco RR, Pierotti FF, Sarinho E, Sano F, Porto A et al. Allergic sensitization pattern of patients in Brazil. *J Pediatr*. 2021;97(4):387–395. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.005>.
9. Шахова НВ, Камалтынова ЕМ, Лобанов ЮФ, Кашинская ТС. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):88–93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93>.
10. Shakhova NV, Kamaltynova EM, Lobanov YuF, Kashinskaya TS. The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(1):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93>.
11. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016;47(1):304–319. <https://doi.org/10.1183/13993003.01824-2014>.
12. Bousquet J, Anto JM, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story. *Allergy*. 2016;71(11):1513–1525. <https://doi.org/10.1111/all.12880>.
13. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of fetal type 2 signaling? The MeDALL hypothesis. *Allergy*. 2015;70(9):1062–1078. <https://doi.org/10.1111/all.12637>.
14. Rathoria E, Bansal U, Gupta A, Gupta NB, Ahuja R, Rathoria R. Study of serum IgE levels in childhood asthma in Barabanki region, India. *Int J Contemp Pediatr*. 2018;5:1755–1758. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20183369>.
15. Gupta N, Agarwal P, Sachdev A, Gupta D. Allergy Testing – An Overview. *Indian Pediatr*. 2019;56(11):951–957. <https://doi.org/10.1007/s13312-019-1652-x>.

15. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):611–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.029>.
16. Norbäck D, Zock JP, Plana E, Heinrich J, Tischer C, Jacobsen Bertelsen R et al. Building dampness and mold in European homes in relation to climate, building characteristics and socio-economic status: The European Community Respiratory Health Survey ECRHS II. *Indoor Air*. 2017;27(5):921–932. <https://doi.org/10.1111/ina.12375>.
17. Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural Evolution of IgE Responses to Mite Allergens and Relationship to Progression of Allergic Disease: a Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(5):28. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0697-y>.
18. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ, Столярова ЕА. Сенсибилизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021;(2):11–18. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/originalnaya-statya/sensibilizatsiya-k-bytovym-allergenam-u-detey-s-bronhialnoy-astмой-i-allergicheskim-rinitom-v-g-sankt-peterburge>. Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV, Stolyarova EA. Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021;(2):11–18. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/originalnaya-statya/sensibilizatsiya-k-bytovym-allergenam-u-detey-s-bronhialnoy-astмой-i-allergicheskim-rinitom-v-g-sankt-peterburge>.
19. Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:377–403. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041621>.
20. Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, Mastroianni C, Povesi Dascola C. Asthma and Food Allergy in Children: Is There a Connection or Interaction? *Front Pediatr*. 2016;4:34. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00034>.
21. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(2):131–140. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70277-7).
22. Chang TS, Lemanske RF Jr, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high-risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(2):152–156. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.10.008>.
23. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon H-U et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006–1021. <https://doi.org/10.1111/all.13132>.
24. Нилова МЮ, Туш ЕВ, Елисеева ТИ, Красильникова СВ, Халецкая ОВ, Попов КС, Новикова НА. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019;(2):17–23. Режим доступа: <https://journal.adair.ru/allergologiya-i-immunologiya-v-pediatrii/arhiv-nomerov/struktura-sensibilizatsii-k-aeroallergenam-u-detey-s-atopicheskoy-bronhialnoy-astмой>. Nilova MYu, Tush EV, Eliseeva TI, Krasilnikova SV, Khaletskaya OV, Popov KS, Novikova NA. Structure of sensitization to aeroallergens in children with atopical bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019;(2):17–23. (In Russ.) Available at: <https://journal.adair.ru/allergologiya-i-immunologiya-v-pediatrii/arhiv-nomerov/struktura-sensibilizatsii-k-aeroallergenam-u-detey-s-atopicheskoy-bronhialnoy-astмой>.
25. Лебедеенко АА, Семерник ОЕ, Янченко ВВ, Аляхнович НС, Рудякова ВС. Спектр пыльцевой сенсибилизации у детей с аллергическими заболеваниями, проживающими на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):50–55. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-50-55>. Lebedenko AA, Semernik OE, Yanchenko VV, Alyakhovich NS, Rudyakova VS. The spectrum of pollen sensitization in children with allergic diseases living in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-50-55>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова
 Концепция и дизайн исследования – А.Р. Денисова
 Написание текста – Н.Г. Колосова
 Сбор и обработка материала – А.Р. Денисова, Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова
 Обзор литературы – В.Д. Денисова
 Анализ материала – Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова
 Статистическая обработка – А.Р. Денисова, Н.Г. Колосова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia G. Kolosova, Anita R. Denisova
 Study concept and design – Anita R. Denisova
 Text development – Natalia G. Kolosova
 Collection and processing of material – Anita R. Denisova, Natalia G. Kolosova, Veronika D. Denisova
 Literature review – Veronika D. Denisova
 Material analysis – Natalia G. Kolosova, Anita R. Denisova
 Statistical processing – Anita R. Denisova, Natalia G. Kolosova
 Approval of the final version of the article – Natalia G. Kolosova, Anita R. Denisova

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; kolosovan@mail.ru
Денисова Анита Робертовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; Anita_D@mail.ru
Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; veronikad_91@list.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru
Anita R. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Anita_D@mail.ru
Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Research Associate, Department of Paediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; veronikad_91@list.ru

Одышка при COVID-ассоциированном поражении легких

Д.В. Фан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, cptdavid@yandex.ru

Г.В. Неклюдова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Введение. COVID-ассоциированное поражение легких стало одной из ведущих проблем пандемии COVID-19, и ранняя диагностика осложнений затруднительна. Оценка одышки как значимого симптома важна, но ее диагностическая способность при этом поражении изучена недостаточно.

Цель. Изучить особенности одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких и ее диагностическую ценность.

Материалы и методы. Исследование включало 134 пациента с подтвержденной COVID-19-пневмонией. Проанализированы демографические и антропометрические данные, субъективное состояние, выраженность одышки по шкале Borg, сопутствующие патологии, данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), газовый состав артериальной крови, данные капнометрии и спирометрии, а также исходы заболевания (перевод в ОРИТ, вспомогательная вентиляция, летальный исход).

Результаты. Одышку имели 43,3% больных. Нарастание одышки связано с увеличением С-реактивного белка (СРБ), Д-димера, поражением легочной ткани (МСКТ), уменьшением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), увеличением альвеолярно-артериального градиента ($P(A-a)O_2$). Одышка коррелирует с длительностью госпитализации и потребностью в кислородотерапии ($OR = 1,307$, $p = 0,008$). 57,4% больных с гипоксемией не жаловались на одышку, но их исходы не отличались от пациентов с одышкой и гипоксемией. 32,2% больных без гипоксемии жаловались на одышку. У этих пациентов не наблюдалось значительного увеличения ФЖЕЛ к моменту выписки, и она оставалась ниже, чем у больных без одышки и гипоксемии.

Выводы. Одышка при COVID-19-ассоциированном поражении легких является важным симптомом, коррелирующим с клинико-функциональными, инструментальными и лабораторными характеристиками заболевания. Комплексный анализ данных необходим для выявления больных, нуждающихся в дальнейшем наблюдении.

Ключевые слова: COVID-19, шкала Борга, одышка, С-реактивный белок, Д-димер, мультиспиральная компьютерная томография, спирометрия

Для цитирования: Фан ДВ, Неклюдова ГВ, Авдеев СН. Одышка при COVID-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет.* 2024;18(20):106–114. <https://doi.org/10.21518/ms2024-418>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dyspnea in COVID-associated lung disease

Devid V. Fan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7425-0091>, cptdavid@yandex.ru

Galina V. Nekludova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>, nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Introduction. Covid-associated lung disease has become one of the leading problems of the COVID-19 pandemic, and early diagnosis of complications is complicated. Assessment of dyspnoea as a significant symptom is important, but its diagnostic ability in this lesion is poorly understood.

Aim. To study the features of dyspnoea in COVID-19-associated lung lesions and its diagnostic value.

Materials and methods. The study included 134 patients with COVID-19-confirmed pneumonia. Demographic and anthropometric data, subjective condition, dyspnoea severity according to Borg scale, concomitant pathologies, multispiral computed tomography (MSCT) data, arterial blood gas composition, capnometry and spirometry data, as well as disease outcomes (transfer to ICU, support ventilation, fatal outcome) were analysed.

Results. Dyspnoea was present in 43.3% of patients. Increased dyspnoea was associated with increased C-reactive protein (CRP), D-dimer, lung tissue damage (MSCT), decreased forced vital capacity (FVC), and increased alveolar-arterial gradient ($P(A-a)O_2$). Dyspnoea correlated with duration of hospitalisation and need for oxygen therapy ($OR = 1.307$, $p = 0.008$). 57.4% of patients with

hypoxaemia did not complain of dyspnoea, but their outcomes did not differ between patients with dyspnoea and hypoxaemia. 32.2% of patients without hypoxaemia complained of dyspnoea. These patients did not have a significant increase in FGEF by the time of discharge, and it remained lower than in patients without dyspnoea and hypoxaemia.

Conclusion. Dyspnoea in COVID-19-associated lung disease is an important symptom correlating with clinical-functional, instrumental and laboratory characteristics of the disease. Comprehensive data analysis is necessary to identify patients requiring further observation.

Keywords: COVID-19, Borg scale, dyspnoea, C-reactive protein, D-dimer, multispiral computed tomography, spirometry

For citation: Fan DV, Nekludova GV, Avdeev SN. Dyspnea in COVID-associated lung disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-418>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала глобальной катастрофой XXI в. За весь период коронавирусной инфекции, по подсчетам ученых, умерло от 19 до 36 млн людей [1, 2]. Смертность от COVID-19 на душу населения, по мнению ученых, близка к смертности от опиоидов и эпидемий ВИЧ/СПИДа [3].

Затраты на профилактику и лечение COVID-19, создание вакцин и лекарственных средств в отношении возбудителя заболевания огромны. Для примера: в США принят самый дорогостоящий в мире пакет для борьбы с коронавирусной инфекцией и для профилактики заболеваемости, стоимость которого оценивается в 2 658,3 млрд долл., что составляет примерно 12,4% от валового внутреннего продукта (ВВП) [4, 5]. В Германии аналогичный пакет составил 756 млрд евро (23% ВВП) [6, 7]. В России эти расходы равнялись 1,6 трлн руб. [8, 9].

При осложненном течении заболевания затраты на лечение существенно возрастают. Поэтому актуальной стала проблема ранней диагностики осложненного течения коронавирусной инфекции. Поиск малозатратных методов оценки состояния пациента, коррелирующих с лабораторными и инструментальными характеристиками течения болезни, а также с клиническими исходами, является социально значимой проблемой [8, 9].

Одышка является одним из важных клинических симптомов в терапевтической практике, однако его диагностическая значимость при COVID-19-ассоциированном поражении легких изучена недостаточно.

Цель – изучить особенности одышки при COVID-19-ассоциированном поражении легких, а также диагностическую ценность данного симптома для клинической оценки течения заболевания и прогнозирования его исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения настоящего наблюдательного клинического исследования исходно были проанализированы клинические данные случайным образом выбранных 247 госпитализированных пациентов, проходивших лечение от новой коронавирусной инфекции в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета с апреля 2020 г. по март 2022 г.

При отборе пациентов в исследование оценивалось их соответствие следующим критериям.

Критерии включения:

1. Инфекция COVID-19, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) биоматериала из ротоглотки и/или носоглотки (ПЦР-положительный результат).
2. Подтвержденная с помощью МСКТ COVID-19-ассоциированная пневмония.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие тяжелой соматической патологии и когнитивных расстройств, не позволяющих адекватно выполнить функциональные тесты и оценивать выраженность одышки.
2. Декомпенсация хронических заболеваний.
3. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (до 6 мес.).
4. Острый инфаркт миокарда в анамнезе ранее 6 мес. с несохранной фракцией выброса и дилатацией левых отделов сердца.
5. Черепно-мозговые травмы.
6. Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе.
7. Несогласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Отсутствие полной информации о клинико-функциональном статусе пациента.
2. Выявление бактериальной инфекции.
3. Декомпенсация хронических заболеваний.
4. Отказ больного от участия в исследовании.
5. Невозможность сбора данных ввиду тяжелого состояния пациента.

В результате в исследование были включены данные 134 больных с COVID-ассоциированной пневмонией.

В ходе исследования проанализированы демографические, антропометрические и клинические данные, а именно возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), частота дыхательных движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), наличие коморбидных состояний и легочной гипертензии, а также показатели газового состава артериальной крови при дыхании атмосферным воздухом, данные спирографии и капнометрии. Оценка выраженности одышки проводилась по шкале Borg.

В исследовании были проанализированы данные МСКТ при поступлении больных в стационар. Каждая томограмма

проходила экспертную оценку рентгенолога. Сбор клинико-функциональных и лабораторных параметров был проведен в минимальном временном промежутке от времени проведения МСКТ. Перед выпиской из стационара проводился повторный сбор клинико-функциональных и лабораторных показателей, а также данных МСКТ.

Спирометрия проводилась в отдельном кабинете, который оснащен дезинфицирующим оборудованием, на приборе, предназначенном только для больных с новой коронавирусной инфекцией. Медицинский персонал выполнял исследования в средствах индивидуальной защиты (СИЗ). Минимальное время между исследованиями составляло не менее 30 мин, в течение которого проводилась санитарная обработка дезинфицирующими средствами загрязненных поверхностей и дезинфекция помещения. Все спирометрические исследования были проведены с использованием высокоэффективных одноразовых антибактериальных/антивирусных фильтров [10]. В анализ включены форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Капнометрия проводилась при спокойном дыхании. В анализ был включен показатель $P_{et}CO_2$ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха.

Забор и хранение образца артериальной крови для анализа газового состава проводили согласно руководству для клинической практики¹ [11]. Помимо газового состава артериальной крови, из лабораторных показателей в исследование были включены СРБ и Д-димер.

Исходя из результатов капнометрии и анализа газового состава артериальной крови проводили расчет доли альвеолярного мертвого пространства в дыхательном объеме (альв V_D/V_T) и альвеолярно-артериального градиента по кислороду ($P(A-a)O_2$) по следующим формулам:

$$\text{альв}V_D/V_T = (PaCO_2 - P_{et}CO_2) / PaCO_2,$$

$$P(A-a)O_2 = (FiO_2 \times (P_{атм} - P_{H_2O}) - PaCO_2 / 0,8) - PaO_2,$$

где FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (в условиях данного исследования 0,21), $P_{атм}$ – атмосферное давление, P_{H_2O} – парциальное давление паров воды (равно 47 мм рт. ст. при температуре 37 °С), PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, $P_{et}CO_2$ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха.

Кроме того, регистрировались клинические исходы: перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ), проведение кислородотерапии, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), летальный исход. Также в качестве конечной точки использовалась длительность госпитализации пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, version 26 (IBM Corporation, USA).

Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения показала, что большинство рассматриваемых показателей имели распределение, отличное от нормального. Поэтому непрерывные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный разброс (Me (Q1-Q3)). Качественные признаки указаны в виде абсолютных и относительных (%) частот.

Сравнение непрерывных переменных между двумя несвязанными группами проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни. Качественные переменные между группами сравнивали при помощи точного теста Фишера (при численных значениях менее 5) или критерия χ^2 Пирсона. Сравнение двух связанных выборок по количественному признаку проводили с помощью критерия Вилкоксона.

Анализ связи признаков осуществляли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Анализ влияния показателя на вероятность развития события проводили при помощи метода логистической регрессии. Результат анализа представлен в виде отношения шансов (ОШ), 95%-ного доверительного интервала (ДИ) и уровня диагностической значимости (p).

Для оценки диагностической значимости признака применялся анализ ROC-кривых, результат которого был представлен как площадь под кривой (AUC), уровень диагностической значимости и 95% ДИ. Оптимальная точка отсечения определялась по наибольшему индексу Юдена, для нее оценивали индексы чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Тесты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняло участие 134 человека с подтвержденной COVID-19-ассоциированной пневмонией. Из них 81 (60,4%) мужчина и 53 (39,6%) женщины, медиана возраста пациентов составила 62,0 (47,8–68,0) года, ИМТ – 28,6 (25,6–32,1) кг/м².

Сопутствующую патологию сердца и сосудов имели 65 (48,5%) больных, патологию легких – 14 (10,4%), ожирение – 50 (37,3%), сахарный диабет (СД) – 16 (11,9%) больных.

По данным физикального осмотра, медиана ЧСС у пациентов составила 76 (67–86) уд/мин, ЧДД – 19 (16–21) в минуту. При исследовании газового состава артериальной крови $PaO_2 = 74,0$ (60,0–82,0) мм рт. ст., при этом у 47 (35,1%) пациентов PaO_2 было ≤ 60 мм рт. ст.

Медиана СРБ была значительно увеличена и составила 66,2 (24,4–113,8) мг/л, а медиана Д-димера была повышена до 0,63 (0,37–1,28) мг/л.

¹ ГОСТ Р 59778-2021. Национальный стандарт Российской Федерации. Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований.

Увеличение систолического давления в легочной артерии более 35 мм рт. ст. выявлено у 24 (17,9%) больных.

Наиболее часто поражения паренхимы легких составляла 25–49% (МСКТ-2) (73 (54,5%) больных). Площадь поражения легких менее 25% (МСКТ-1) определена у 38 (28,4%) больных, 50–75% (МСКТ-3) – у 22 (16,4%) больных, а более 75% (МСКТ-4) – у 1 больного (рис. 1).

Медиана показателей спирометрии составила для ФЖЕЛ 85,5% (66,0–99,0) от должного, для $ОФВ_1$ – 80,0% (64,8–93,3) от должного, для $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 0,77% (0,72–0,82). По данным спирометрии, рестриктивный паттерн нарушения вентиляционной функции легких выявлен у 46 (34,3%) больных, обструктивный паттерн – у 18 (13,4%) больных, обструктивно-рестриктивный паттерн – у 8 (6%) больных. Показатели спирометрии в пределах нормы были отмечены у 62 (46,3%) больных (рис. 2).

На фоне представленных структурно-функциональных нарушений легких определялось увеличение $P(A-a)O_2$ до 31,2 (23,5–42,7) мм рт. ст., снижение $P_{et}CO_2$ – до 30,9 (28,7–33,4) мм рт. ст., увеличение доли альвеолярного мертвого пространства – до 13,8% (12,1–15,5).

Структурно-функциональные изменения легких и легочного газообмена у 58 (43,3%) больных сопровождались жалобами на одышку, при этом наиболее часто (13,4%) одышка по шкале Borg была оценена в 4 балла. Однако 76 (56,7%) больных не предъявляли жалобы на одышку (рис. 3).

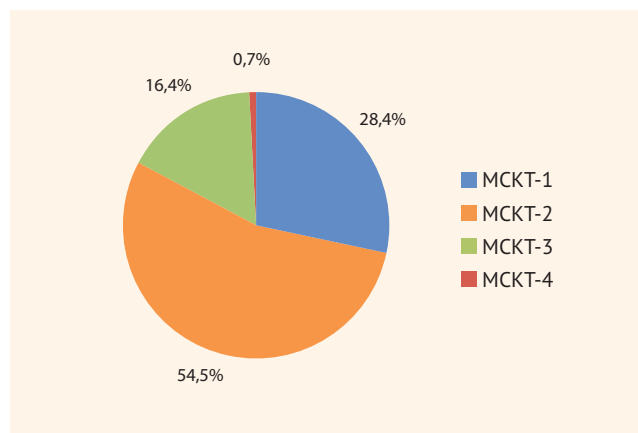
Корреляционный анализ продемонстрировал то, что нарастание одышки, оцениваемой по шкале Borg, происходит по мере увеличения СРБ, Д-димера, выраженности поражения легочной ткани по данным МСКТ, уменьшения ФЖЕЛ. Субъективное ощущение выраженности одышки сопровождается увеличением ЧДД, снижением $P_{et}CO_2$ и $PaCO_2$, увеличением $альвV_D/V_T$ и $P(A-a)O_2$. Кроме того, определена статистически значимая связь выраженности одышки и длительности госпитализации. Результат корреляционного анализа связи выраженности одышки по шкале Borg с клинико-инструментальными данными и лабораторными показателями представлен в табл. 1.

Для определения диагностической значимости одышки по шкале Borg при прогнозировании снижения ФЖЕЛ менее 80% от должного был проведен анализ ROC-кривой и получены следующие результаты: АУС составила 0,624 с 95% ДИ 0,525–0,722 ($p = 0,015$) (рис. 4А). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ балла чувствительность для диагностики снижения ФЖЕЛ составляет 50,0%, специфичность – 74,4%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ балла – 53,6 и 64,1% соответственно.

ROC-анализ возможности одышки по шкале Borg прогнозирования доли поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$ продемонстрировал следующие результаты: АУС составила 0,638 с 95% ДИ 0,539–0,736 ($p = 0,013$) (рис. 4В). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ балла чувствительность выявления МСКТ более 1 ст. составляет 43,8%, специфичность – 84,2%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ балла – 50,0 и 73,7% соответственно.

● **Рисунок 1.** Доли поражения легочной ткани по данным МСКТ у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких

● **Figure 1.** Proportions of lung tissue damage based on MSCT findings in patients with COVID-associated lung injury



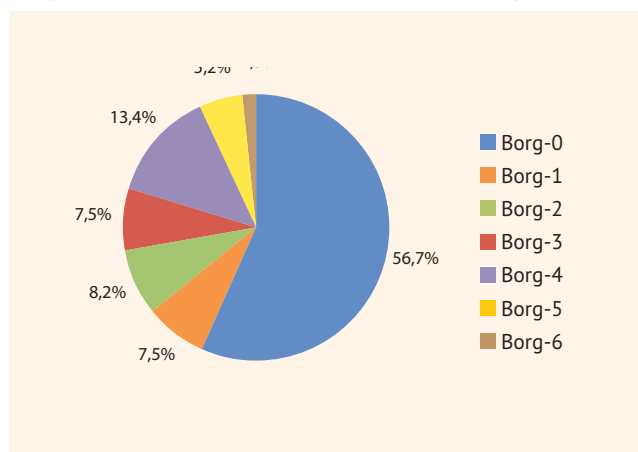
● **Рисунок 2.** Характеристика вентиляционной функции легких у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

● **Figure 2.** Lung ventilation function characteristics in patients with COVID-19-associated lung injury



● **Рисунок 3.** Распределение выраженности одышки по шкале Borg у пациентов с COVID-ассоциированным поражением легких

● **Figure 3.** Dyspnea severity distribution according to the Borg scale in patients with COVID-associated lung injury



● **Таблица 1.** Корреляционная связь выраженности одышки по шкале Borg с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками пациентов

● **Table 1.** Correlation between the dyspnea severity according to the Borg scale and clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients

Параметры	r	p
Возраст, года	-0,134	0,123
ИМТ, кг/м ²	0,077	0,379
ЧД, мин	0,351	<0,001
ЧСС, уд/мин	-0,073	0,402
МСКТ, ст.	0,266	0,002
PaO ₂ , мм рт. ст.	-0,104	0,238
PaCO ₂ , мм рт. ст.	-0,233	0,007
pH	0,067	0,451
P _{et} CO ₂ , мм рт. ст.	-0,316	<0,001
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	0,210	0,016
альвVD/VT, %	0,187	0,033
ФЖЕЛ, % долж.	-0,327	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.	-0,374	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,030	0,734
Д-димер, мг/л	0,228	0,010
СРБ, мг/л	0,258	0,003
Длительность госпитализации, дни	0,381	<0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, P_{et}CO₂ – парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха, P(A-a)O₂ – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду, альвVD/V_T – доля альвеолярного мертвого пространства в дыхательном объеме, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, СРБ – С-реактивный белок.

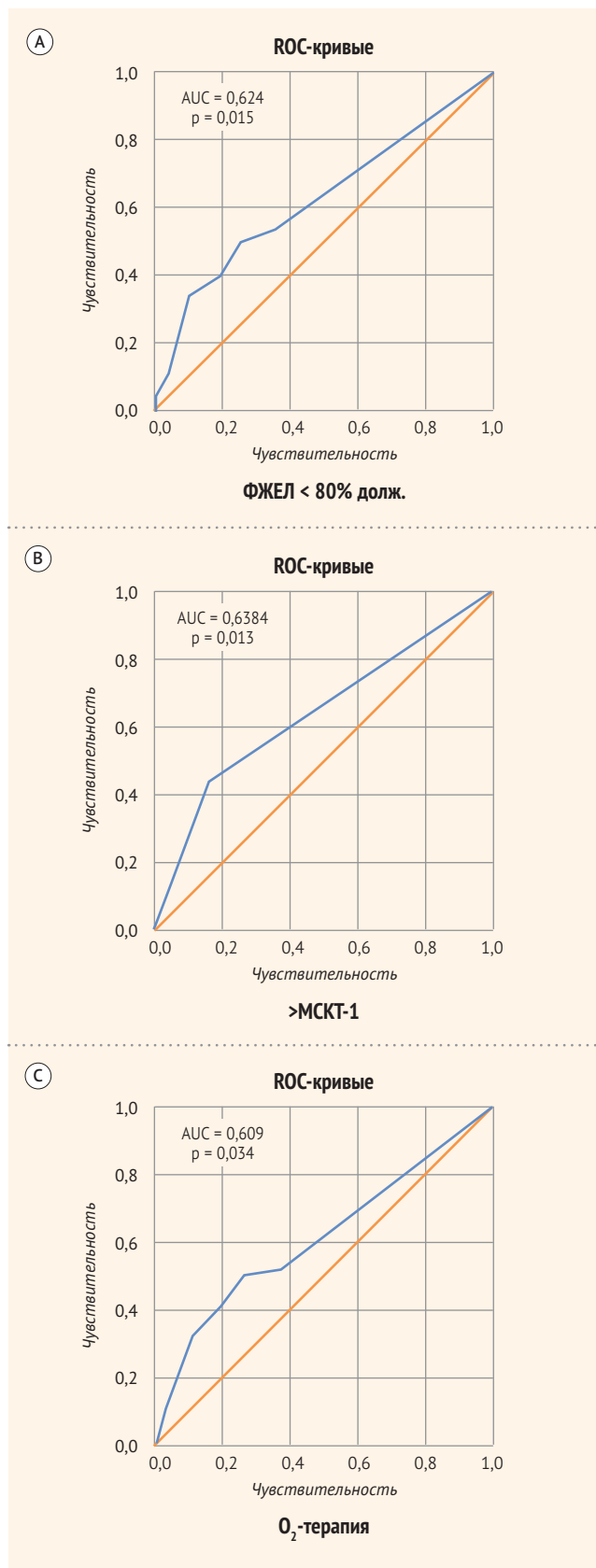
Кроме того, при определении диагностической значимости одышки по шкале Borg при прогнозировании последующего назначения кислородотерапии получены следующие результаты: AUC = 0,609 с 95% ДИ 0,507–0,710 ($p = 0,034$) (рис. 4С). При выраженности одышки по шкале Borg $\geq 1,5$ балла чувствительность последующего назначения кислородотерапии составляет 50,0%, специфичность – 73,2%, а при одышке по шкале Borg $\geq 0,5$ балла – 51,9 и 62,2% соответственно.

Таким образом, при COVID-19-ассоциированном поражении легких порогом клинически значимой одышки целесообразно считать одышку в 1 балл по шкале Borg.

Для оценки взаимосвязи выраженности одышки и исходов болезни, проведения респираторной поддержки был применен логистический регрессионный анализ (табл. 2), который продемонстрировал, что увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл увеличивает шанс назначения кислородотерапии в 1,3 раза (ОШ = 1,307 (95% ДИ: 1,074–1,591), $p = 0,008$). Однако не выявлена взаимосвязь выраженности одышки и наличия артериальной гипоксемии (ОШ = 1,099 (95% ДИ: 0,905–1,334), $p = 0,340$).

● **Рисунок 4.** ROC-кривая, описывающая взаимосвязь выраженности одышки, оцениваемой по шкале Borg

● **Figure 4.** ROC curve for the dyspnea severity as measured with the Borg scale



А – с вероятностью снижения ФЖЕЛ; В – с вероятностью поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$; С – с вероятностью назначения кислородотерапии

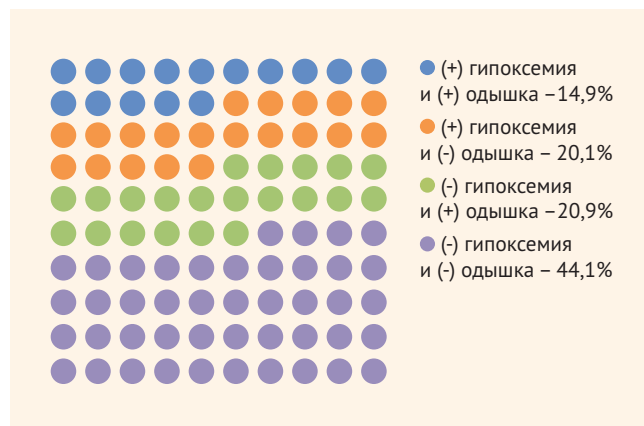
● **Таблица 2.** Результат логистического регрессионного анализа связи выраженности одышки по шкале Borg и исходов заболевания, применения респираторной поддержки

● **Table 2.** Results of the logistic regression analysis of the relationship between the dyspnea severity according to the Borg scale and disease outcomes, use of respiratory support

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
Летальность	0,820	0,472–1,423	0,480
Перевод в ОРИТ	0,715	0,431–1,184	0,192
О ₂ -терапия	1,307	1,074–1,591	0,008
НИВЛ	1,101	0,851–1,423	0,465
ИВЛ	1,105	0,561–2,174	0,995

● **Figure 5.** Взаимоотношение клинически значимой одышки и артериальной гипоксемии у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких

● **Figure 5.** Association between the presence of clinically significant dyspnea and arterial hypoxemia in patients with COVID-19-associated lung injury



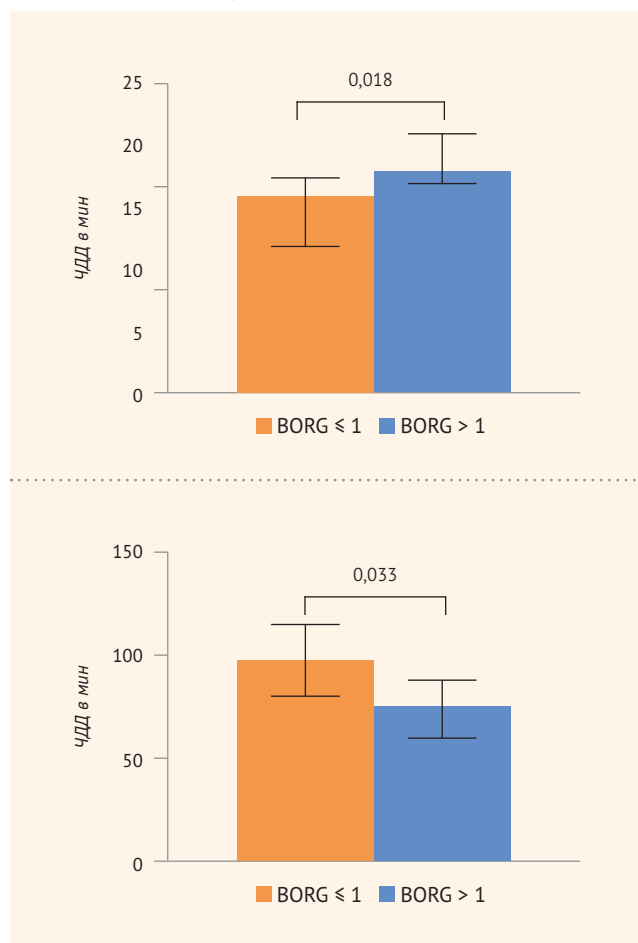
Поскольку не выявлена связь выраженности одышки и уровня PaO_2 , было проанализировано взаимоотношение наличия клинически значимой одышки (по шкале Borg > 1 балла) и артериальной гипоксемии ($\text{PaO}_2 \leq 60$ мм рт. ст.). У 20 (14,9%) больных выявлена одышка при артериальной гипоксемии, а у 27 (20,1%) больных – отсутствие клинически значимой одышки при артериальной гипоксемии. У 28 (20,9%) больных определено наличие клинически значимой одышки при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. и ее отсутствие у 59 (44,1%) больных (рис. 5).

То есть среди больных с артериальной гипоксемией 57,4% пациентов характеризовали одышку по шкале Borg ≤ 1 балла (т.н. немая гипоксемия). При проведении логистического регрессионного анализа не выявлено статистически достоверной ассоциации наличия или отсутствия клинически значимой одышки у больных с артериальной гипоксемией с назначением кислородотерапии ($p = 0,424$), с переводом в ОРИТ ($p = 0,424$), проведением НИВЛ ($p = 0,636$), ИВЛ ($p = 0,998$). Таким образом, несмотря на отсутствие клинически значимой одышки, исходы у больных с «немой» гипоксемией не отличаются от больных с одышкой и гипоксемией.

С другой стороны, среди пациентов с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. 32,2% больных предъявляли жалобы на клинически

● **Рисунок 6.** Частота дыхания и форсированная жизненная емкость легких у пациентов с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. перед выпиской из стационара

● **Figure 6.** Breathing rate and forced vital capacity in patients with $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg before hospital discharge



значимую одышку, при этом по сравнению с больными без одышки отмечалась статистически значимо большая ЧДД (20,0 (17,0–24,0) против 16,0 (14,0–20,0) ($p < 0,001$) соответственно), выраженность изменений легких по данным МСКТ ($p = 0,007$) и меньшие значения показателей вентиляционной функции легких: ФЖЕЛ (70,0% (55,0–87,8) от должного против 91,0% (76,0–106,0) от должного ($p < 0,001$)) и ОФВ₁ (65,0% (54,3–83,0) от должного против 87,0% (71,0–101,0) от должного ($p < 0,001$)).

При контрольном исследовании этих больных перед выпиской из стационара, несмотря на то что отмечается статистически значимое снижение выраженности одышки ($p = 0,031$), ЧДД ($p = 0,031$), ФЖЕЛ не демонстрирует достоверный прирост ($p = 0,453$). При выписке из стационара определяются статистически достоверные различия по ЧДД и ФЖЕЛ при сравнении с больными с $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. без клинически значимой одышки (ЧДД (18,0 (17,0–21,0) дыхательных движений в минуту против 16,0 (12,5–17,5) дыхательных движений в минуту соответственно ($p = 0,018$)) и ФЖЕЛ (76,0% (60,0–88,0) должного против 97,0% (80,5–115,0) должного соответственно ($p = 0,033$)) (рис. 6).

Кроме того, длительность госпитализации у больных с клинически значимой одышкой при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. была сопоставима с таковой у больных с артериальной гипоксемией и одышкой: 12,0 (10,0–17,3) дней против 15,0 (12,0–19,0) соответственно ($p = 0,078$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одышка является важным клиническим симптомом в терапевтической клинике, а определение ее выраженности остается неотъемлемым диагностическим инструментом в пульмонологической практике. Важно отметить, что в литературе имеются сведения о разной частоте развития данного симптома у больных с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции [12, 13].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных диагностике и лечению больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких, вопрос взаимосвязи выраженности одышки с клинико-функциональным статусом данных пациентов до конца не решен, не определены диагностические возможности этого клинического симптома [14].

Учитывая актуальность данной темы, в настоящем исследовании проведен детальный анализ выраженности одышки и ее связь с клинико-функциональными и лабораторными характеристиками.

В проведенном нами исследовании приняли участие 60,4% мужчин и 39,6% женщин, а медиана возраста пациентов составила 62,0 (47,8–68,0) года [15]. Важно отметить, что такое гендерное распределение соответствует общепопуляционному [16, 17]. К тому же возрастные особенности также были аналогичны представленным в литературе возрастным эпидемиологическим особенностям COVID-19 [18, 19].

Способы оценки одышки многообразны, но поскольку клиническая картина во время острой фазы COVID-19 является динамичной, то в настоящем исследовании была использована шкала Borg [14].

Анализ полученных результатов демонстрирует то, что субъективное ощущение выраженности одышки сопровождается объективным увеличением ЧД и гипервентиляцией, которая проявляется уменьшением PaCO_2 , P_{etCO_2} и увеличением альвеолярной вентиляции $\dot{V}_A/\dot{V}_T$. Выраженность одышки также демонстрирует корреляционные связи с результатами МСКТ, спирометрии, с уровнем Д-димера и СРБ.

Выявленные корреляционные связи послужили основанием для оценки диагностических возможностей данного симптома для прогнозирования возможных клинико-функциональных и лабораторных изменений. Проведенный ROC-анализ позволил продемонстрировать диагностические возможности одышки по шкале Borg для диагностики снижения ФЖЕЛ менее 80% от должного значения, поражения легочной ткани по данным МСКТ $\geq 25\%$, а также продемонстрировать связь с вероятностью назначения кислородотерапии, при этом данный анализ позволил определить порог клинически значимой одышки. Это важный результат, поскольку в имеющейся литературе имеются разные точки зрения о значимости одышки без четкого указания на пороговое значение клинически значимой одышки [20, 21].

Кроме того, при оценке взаимосвязи выраженности одышки и исходов болезни, проведения респираторной поддержки было показано, что увеличение выраженности одышки по шкале Borg на 1 балл увеличивает шанс назначения кислородотерапии в 1,3 раза.

При рассмотрении различных паттернов сочетания клинически значимой одышки и артериальной гипоксемии были получены весьма интересные результаты. Была выявлена группа пациентов без артериальной гипоксемии, но все же предъявляющих жалобы на клинически значимую одышку, и группа пациентов с артериальной гипоксемией и без клинически значимой одышки, причем более 50% больных с артериальной гипоксемией имели одышку по шкале Borg ≤ 1 балла (в литературе данный паттерн предлагается обозначать как «немая» гипоксемия). В литературе можно встретить различные версии появления феномена «немой» гипоксемии, однако в настоящее время причины, по которым у данной категории больных не развивается одышка, до конца не определены и требуют дальнейшего изучения.

Важно отметить отсутствие статистически значимых отличий по исходам заболевания (перевод в ОРИТ, летальный исход) у этих больных по сравнению с пациентами с одышкой и артериальной гипоксемией. Таким образом, отсутствие клинически значимой одышки по шкале Borg при артериальной гипоксемии на фоне COVID-19-ассоциированного повреждения легких является кажущимся благополучием. То есть необходим комплексный анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных с обязательным мониторингом газового состава артериальной крови или насыщения крови кислородом.

С другой стороны, важность оценки выраженности одышки продемонстрирована на группе больных без артериальной гипоксемии, но с клинически значимой одышкой. При наличии клинически значимой одышки отмечаются статистически достоверные, более выраженные изменения функциональных параметров легочной вентиляции и более выраженные изменения паренхимы легких по данным МСКТ. Следует отметить, что у этих больных, несмотря на то что к моменту выписки из стационара определялось статистически значимое уменьшение концентрации СРБ ($p = 0,016$) и Д-димера ($p = 0,047$) в крови, не выявлено статистически значимого прироста ФЖЕЛ ($p = 0,453$).

Таким образом, больные с одышкой даже при $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст. представляют собой больных с более выраженными структурно-функциональными изменениями легких, которые сохраняются и к моменту выписки из стационара и требуют дальнейшего наблюдения за выявленными изменениями после выписки из стационара.

Подводя итог, можно говорить о том, что результаты представленного исследования являются важными и перспективными для клинической практики и дают новое представление о возможностях оценки одышки по шкале Borg в острый период заболевания. В основном в мировой литературе шкала Borg используется в отношении постковидных показателей здоровья и реабилитации пациентов [22, 23].

В имеющейся литературе представлено исследование, описывающее машинное обучение по сортировке

пациентов и прогнозу клинического исхода [24]. Одним из показателей, включенных в алгоритм принятия решения, является ЧДД. Учитывая тот факт, что в проведенном нами исследовании продемонстрирована связь выраженности одышки с площадью поражения легочной ткани и нарушения вентиляционной функции легких, добавление в алгоритм решения шкалы Borg могло бы улучшить специфичность и чувствительность в отношении представленного результата. Вместе с тем не был проведен расчет требуемого объема выборки для данного исследования, поскольку в доступной литературе отсутствуют результаты аналогичных исследований. Кроме того, не проведен анализ языка одышки, что, несомненно, позволило бы детализировать особенности одышки при COVID-19.

ВЫВОДЫ

При COVID-19-ассоциированном поражении легких одышка является важным симптомом, коррелирующим с клинико-функциональными, инструментальными и лабораторными характеристиками течения заболевания, однако лишь комплексный и детальный анализ этих данных может позволить выявить особенности течения патологического процесса, выявить больных, которые нуждаются в дальнейшем наблюдении на постгоспитальном этапе.



Поступила / Received 30.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Ioannidis JPA. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(12):e13423. <http://doi.org/10.1111/eci.13423>.
- Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;375(6585):1116–1121. <https://doi.org/10.1126/science.abm4915>.
- Goldstein JR, Lee RD. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(36):22035–22041. <http://doi.org/10.1073/pnas.2006392117>.
- Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e123. <http://doi.org/10.1017/S0950268820001405>.
- Yarnoff B, Bodhaine S, Cohen E, Buck PO. Time and cost of administering COVID-19 mRNA vaccines in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):3871–3875. <http://doi.org/10.1080/21645515.2021.1974289>.
- Синявская ОВ (ред.). Обзор международной практики поддержки экономики и населения в условиях борьбы с пандемией коронавируса в Армении, Великобритании, Германии, Дании, Испании, Италии, Казахстане, Китае, Нидерландах, США, Финляндии, Франции, Швеции, Южной Кореи, Японии. М.; 2020. 72 с. Режим доступа: https://isp.hse.ru/covid_ip?ysclid=lyfjipz6js839629284.
- Orangi S, Ojal J, Brand SP, Orlendo C, Kairu A, Aziza R, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness analysis of COVID-19 vaccination in Kenya. *BMJ Glob Health.* 2022;7(8):e009430. <http://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009430>.
- Колбин АС, Белоусов ДЮ, Гомон ЮМ, Балыкина ЮЕ, Иванов ИГ. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2020;(1):35–44. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-35-44>.
Kolbin AS, Belousov DY, Gomon YuM, Balykina YuE, Ivanov IG. Socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2020;(1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-35-44>.
- Васева ГС, Муина ИЮ. Влияние COVID-19 на экономику Российской Федерации. *Умная цифровая экономика.* 2022;2(2):54–63. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-covid-19-na-ekonomiku-rossiyskoy-federatsii>.
Vasyova GS, Muina IY. Influence of COVID-19 on economy of the Russian Federation. *Smart Digital Economy.* 2022;2(2):54–63. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-covid-19-na-ekonomiku-rossiyskoy-federatsii>.
- Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–23. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
- Каар ЕЛ. *Руководство по газам крови.* Дания: Radiometer Medical ApS; 2011. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/1779482>.
- Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <http://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
- Shah AS, Tande AJ, Challenger DW, O'Horo JC, Binnicker MJ, Berbari EF. Diagnostic Stewardship: An Essential Element in a Rapidly Evolving COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9 Suppl):S17–S19. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.039>.
- Персиянова-Дуброва АЛ, Матвеева ИФ, Бубнова МГ. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования. *Профилактическая медицина.* 2022;25(9):90–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20222509190>.
Persyanova-Dubrova AL, Matveeva IF, Bubnova MG. Borg scale in cardiac rehabilitation: methodology and prospects for use. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(9):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222509190>.
- Некаева ЕС, Большакова АЕ, Малышева ЕС, Галова ЕА, Макарова ЕВ, Некрасова ТА и др. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста. *Современные технологии в медицине.* 2021;13(4):16–26. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>.
Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, Galova EA, Makarova EV, Nekrasova TA et al. Gender Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults. *Sovremennye Tehnologii v Medicine.* 2021;13(4):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.02>.
- Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon.* 2020;6(12):e05684. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05684>.
- Годков МА, Шустов ВВ, Кашолкина ЕА. Динамика и гендерно-возрастные особенности эпидемического процесса COVID-19 в городе Москве (итоги скринингового обследования за 1,5 года). *Лабораторная служба.* 2021;10(4):30–37. <https://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
Godkov MA, Shustov VV, Kasholkina EA. Dynamics and gender and age features of the COVID-19 EPIDEMIC process in Moscow (results of screening survey for 1.5 years). *Laboratory Service.* 2021;10(4):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
- Затолока ПА, Бойко ЕС, Казляк ДД, Рожкова АВ. Гендерные и возрастные особенности симптоматики COVID-19. *Военная медицина.* 2022;1(62):80–87. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.1.80>.
Zatoloka PA, Boyko ES, Kazlyak DD, Rozhkova AV. Gender and age characteristics of COVID-19 symptomatology. *Voennaya Medicina.* 2022;1(62):80–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.1.80>.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–154. <http://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Nguyen HTT, Le-Quy V, Ho SV, Thomsen JHD, Pontoppidan Stoico M, Tong HV et al. Outcome prediction model and prognostic biomarkers for COVID-19 patients in Vietnam. *ERJ Open Res.* 2023;9(2):00481–2022. <http://doi.org/10.1183/23120541.00481-2022>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration.* 2022;101(6):593–601. <http://doi.org/10.1159/000522118>.
- Aljazeera J, Almusally R, Wert Y, Abdelhalim M, Klinger C, Ramesh N, Rahman T. Pulmonary Rehabilitation for Post-COVID-19. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2023;43(6):438–443. <http://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000813>.
- Charkoftaki G, Aalizadeh R, Santos-Neto A, Tan WY, Davidson EA, Nikolopoulou V et al. An AI-powered patient triage platform for future viral outbreaks using COVID-19 as a disease model. *Hum Genomics.* 2023;17(1):80. <http://doi.org/10.1186/s40246-023-00521-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан
 Концепция и дизайн исследования – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, С.Н. Авдеев
 Написание текста – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан
 Сбор и обработка материала – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан
 Обзор литературы – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан
 Анализ материала – Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан, С.Н. Авдеев
 Статистическая обработка – Г.В. Неклюдова
 Редактирование – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, Д.В. Фан
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan
 Study concept and design – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Sergey N. Avdeev
 Text development – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan
 Collection and processing of material – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan
 Literature review – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan
 Material analysis – Galina V. Nekludova, Devid V. Fan, Sergey N. Avdeev
 Statistical processing – Galina V. Nekludova
 Editing – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova, Devid V. Fan
 Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova

Информация об авторах:

Фан Девид Викторович, аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; cptdavid@yandex.ru

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; nekludova_g_v@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Devid V. Fan, Postgraduate Student of the Pulmonology Department of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; cptdavid@yandex.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; nekludova_gala@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; avdeev_s_n@staff.sechenov.ru

Роль легочного сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии и перспективы терапии сурфактантом при COVID-19

И.В. Близнава^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0003-1864-9115>, bliznova_i@mail.ru

Л.Н. Толмачева¹, <https://orcid.org/0009-0005-4852-4641>, tolmatcheva.lolita@mail.ru

М.С. Данилова², <https://orcid.org/0009-0000-1656-6517>, 67cloud40@gmail.com

Р.А. Бонцевич^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>, dr.bontsevich@gmail.com

¹ Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9а

² Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

⁴ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Рассмотрены современные представления об основных функциях сурфактанта, данные о его составе и роли в дисфункции и патогенезе бронхолегочной патологии. В работе представлены новые сведения о результатах и перспективах ингаляционной терапии сурфактантом при бронхолегочной патологии. Исследовано применение сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме у взрослых. Проведен анализ состава коммерческих лекарственных средств и предоставлен имеющийся в настоящий момент опыт ингаляционной терапии препаратом экзогенного сурфактанта Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант) при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Также приводится личный опыт применения лекарственного препарата Сурфактант-БЛ для лечения пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики на примере 8 человек. Все пациенты (мужчины и женщины) были старше 18 лет, имели подтвержденный диагноз «COVID-19», наличие изменений на КТ органов грудной клетки (КТ-2+), потребность в кислородотерапии, СРБ > 30 мг/л. Сурфактант-БЛ вводился всем пациентам в виде эмульсии для ингаляционного введения по 75–150 мг. Повышение сатурации через 1 сут. после ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ наблюдалось у 1 (12,5%) пациента, на 2-е сут. – у 4 (50%) пациентов, на 7-е сут. – у 3 (12,5%) пациентов. Средняя продолжительность кислородотерапии составила 4 дня, а проведение ИВЛ – 7 дней. Средняя продолжительность госпитализации пациентов – 25 дней, после препарата Сурфактант-БЛ – 20 дней. Препарат Сурфактант-БЛ продемонстрировал эффективность, однако необходимы дальнейшие исследования, поскольку авторы имеют ограниченное число изученных случаев применения препарата.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, фосфолипиды, поверхностное натяжение, заместительная терапия, противоотечный барьер

Для цитирования: Близнава ИВ, Толмачева ЛН, Данилова МС, Бонцевич РА. Роль легочного сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии и перспективы терапии сурфактантом при COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(20):116–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-479>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of pulmonary surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases and the prospects of surfactant therapy in COVID-19

Irina V. Bliznova^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0003-1864-9115>, bliznova_i@mail.ru

Lolita N. Tolmacheva¹, <https://orcid.org/0009-0005-4852-4641>, tolmatcheva.lolita@mail.ru

Marina S. Danilova², <https://orcid.org/0009-0000-1656-6517>, 67cloud40@gmail.com

Roman A. Bontsevich^{2,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>, dr.bontsevich@gmail.com

¹ Starooskolsky District Hospital of St Luke of the Crimea; 9a, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia

² Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia

³ Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

⁴ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

Abstract

The current understanding of the main functions of surfactant, data on its composition, and its role in dysfunction and pathogenesis of bronchopulmonary pathology are discussed. The paper presents new information about the results and prospects of surfactant therapy for bronchopulmonary pathology. The use of surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults has been studied. An analysis of the composition of commercial drug products is conducted, and the current experience of replacement therapy with the exogenous surfactant preparation Surfactant-BL in infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) is provided. Personal experience in the use of the drug Surfactant-BL for treating patients with COVID-19 infection in real clinical practice is also presented using the example of 8 individuals. All patients (male and female) were over 18 years old, had a confirmed diagnosis of COVID-19, showed changes on chest CT scans (CT-2+), were undergoing oxygen therapy by any method, and had CRP > 30 mg/L. Surfactant-BL was administered to all patients as an inhaled emulsion at doses of 75–150 mg. An increase in oxygen saturation was observed in 1 (12.5%) patient 1 day after inhalation of the drug Surfactant-BL, in 4 (50%) patients on the 2nd day, and in 3 (12.5%) patients on the 7th day. The average duration of oxygen therapy was 4 days, and mechanical ventilation was 7 days. The average hospital stay of the patients was 25 days, which was reduced to 20 days after the use of Surfactant-B L. The drug Surfactant-BL demonstrated effectiveness; however, further research is needed as the authors have a limited number of cases studied.

Keywords: bronchopulmonary diseases, acute respiratory distress syndrome, phospholipids, surface tension, replacement therapy, decongestant barrier

For citation: Bliznova IV, Tolmacheva LN, Danilova MS, Bontsevich RA. The Role of Pulmonary Surfactant in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Diseases and the Prospects of Surfactant Therapy in COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):116–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-479>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой сложный липопротеидный комплекс, основной функцией которого является снижение поверхностного натяжения на границе «воздух – вода» в альвеолах легких [1]. ЛС состоит из липидов (около 90%) и белков. Основной липидный компонент – дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ). Помимо липидов, в сурфактанте содержатся четыре группы сурфактант-ассоциированных белков (САБ): SP-A, SP-B, SP-C и SP-D, которые играют важную роль в стабилизации альвеол и иммуномодуляции [2].

ДПФХ представляет собой насыщенный фосфолипид, который является основным компонентом, ответственным за снижение поверхностного натяжения в альвеолах. Благодаря своей структуре ДПФХ может формировать стабильный липидный монослой, который снижает поверхностное натяжение с 72 мН/м до 20–25 мН/м [3]. Также некоторые экспериментальные данные доказывают, что ДПФХ может снижать поверхностное натяжение вплоть до 0 мН/м [3], что предотвращает спадение альвеол и существенно облегчает работу дыхательных мышц [1].

ДПФХ также способствует формированию и поддержанию стабильного сурфактантного слоя на внутренней поверхности альвеол и участвует в его регенерации после каждого дыхательного цикла [4].

Помимо ДПФХ, в состав липидной фракции сурфактанта входят фосфатидилглицерин (PG), фосфатидилинозитол (PI) и фосфатидилэтаноламин (PE). PG участвует в стабилизации сурфактанта путем взаимодействия с белками ЛС – SP-B и SP-C [5]. PI и PE играют вспомогательную роль в структуре и функциях сурфактанта. PI участвует в передаче сигналов, влияющих на выработку и секрецию сурфактанта, а также в процессе ремоделирования мембран. PE играет важную роль в стабилизации структуры липидного

слоя и во взаимодействии САБ между собой, способствуя правильному распределению липидов и белков в ЛС [6, 7]. Еще одним компонентом липидной части сурфактанта является холестерин. Он изменяет физико-химические свойства липидов сурфактанта, что необходимо для адаптации к динамическим условиям дыхания [8], способствует уменьшению кристаллизации ДПФХ [9] и участвует во взаимодействиях с SP-B и SP-C, что помогает равномерно распределить и стабилизировать ЛС на поверхности альвеол [5].

САБ являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами и составляют около 10% от массы сурфактанта. SP-A и SP-D принадлежат к семейству коллектина и играют важную роль во врожденном иммунитете. Они участвуют в распознавании и нейтрализации патогенов, таких как вирусы, бактерии и грибы, а также в активации и модуляции работы макрофагов и других иммунных клеток. SP-A и SP-D способствуют агрегации патогенов, что облегчает их удаление из легких [10]. Исследователи полагают, что эти белки также оказывают противовоспалительное действие при инфекциях и других патологических состояниях дыхательной системы [11]. SP-B и SP-C – гидрофобные белки, играют ключевую роль в снижении поверхностного натяжения и стабилизации альвеол. SP-B также необходим для сборки липидного слоя и формирования стабильной сурфактантной пленки. Дефицит SP-B приводит к тяжелому респираторному дистресс-синдрому, поскольку липидный монослой становится нестабильным и не может эффективно снижать поверхностное натяжение [12]. SP-C помогает в стабилизации липидного монослоя, особенно при низком поверхностном напряжении [5, 9]. Кроме того, этот белок участвует в переработке сурфактанта, способствуя его обновлению и предотвращая накопление неактивных компонентов [12]. Дефицит или дисфункция этих белков может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и других легочных заболеваний [13].

Также важно отметить, что легочный сурфактант можно разделить на большие и малые агрегаты с использованием градиента плотности сахарозы и гель-хроматографии на сефарозе 6В. Большие агрегаты обладают высокой функциональной активностью и участвуют в снижении поверхностного натяжения в альвеолах. Малые агрегаты, которые образуются в процессе дыхательного цикла, являются менее активными и подвергаются реутилизации в альвеолярных клетках II типа или метаболизируются в альвеолярных макрофагах [2]. Изменение баланса между этими агрегатами может быть связано с развитием различных легочных заболеваний, таких как ОРДС и синдром острого повреждения легких (СОПЛ) [14].

ПРЕПАРАТЫ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА

Современные препараты легочного сурфактанта можно разделить на 3 группы: синтетические, гибридные и естественные. Синтетические сурфактанты производятся химическим путем и не содержат компонентов животного происхождения, обычно состоят из фосфолипидов, таких как дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), и синтетических аналогов САБ, таких как KL-4-пептид (синтетический аналог SP-B). Следует отметить, что все синтетические препараты легочного сурфактанта содержат или только ДПФХ, или его смесь с пальмитоиллеоил фосфатидилглицерином и не содержат других фосфолипидов. В настоящее время активно используются в клинической практике 4 препарата синтетического происхождения: Exosurf Neonatal и ALEC (Artificial Lung Expanding Compound), содержащие только ДПФХ и стабилизатор гексадеканол; Surfaxin, содержащий KL-4 и ДПФХ; Кальфактант (Infasurf), который содержит ДПФХ, фосфатидилглицерин и синтетические аналоги SP-B и SP-C [15, 16]. Синтетические сурфактанты имеют ряд недостатков, например Exosurf и ALEC в своем составе не имеют сурфактантных белков, что снижает их эффективность. Кроме того, синтетические сурфактанты менее эффективны в предотвращении бронхолегочной дисплазии [17] и имеют высокую стоимость производства [18]. В сложных клинических случаях синтетические сурфактанты могут оказаться менее эффективными по сравнению с другими сурфактантами [19]. Гибридные сурфактанты представляют собой комбинированные препараты, которые включают как синтетические компоненты, так и добавленные природные элементы (например, белки или их аналоги). Этот подход позволяет объединить преимущества как естественных, так и синтетических сурфактантов, минимизируя их недостатки. На данный момент такие препараты находятся на стадии разработки и клинических испытаний. Их потенциал заключается в улучшенной биосовместимости и эффективности благодаря сочетанию синтетических липидов и естественных или синтетических белков [20].

Препараты легочного сурфактанта, полученные из природных источников, делятся на две основные группы: модифицированные и немодифицированные. Модифицированные сурфактанты, такие как Surfacten, Survanta, Curosurf и Surfactant-HL-10, получают путем добавления

тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого животных [15]. Например, при производстве препарата Curosurf удаляют все нейтральные липиды и холестерин¹ [20]. Немодифицированные препараты, такие как Alveofact, Infasurf, BLES, Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант) и Сурфактант-HL, получают из легких крупного рогатого скота или свиней, а также из амниотической жидкости роженки. Эти препараты содержат сурфактантные белки SP-B и SP-C, а также все классы фосфолипидов легочного сурфактанта [15].

В настоящее время препараты сурфактанта применяются для лечения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, особенно недоношенных детей [21, 22].

Препарат Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант) представляет собой биологический легочный сурфактант, получаемый из легких крупного рогатого скота. Процесс производства включает в себя экстракцию липидов и белков из ткани легкого, после чего смесь очищается и стабилизируется для клинического применения. Конечный продукт содержит 75–82% фосфолипидов, 5–6% нейтральных липидов, 9–11% свободного холестерина и его эфиров, 1,8–2,5% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат содержит все классы фосфолипидов, включая 62–70% ФХ, 63–66% ДПФХ от ФХ и 5–6% нейтральных липидов [23]. Сурфактант-БЛ был успешно применен в лечении респираторного дистресс-синдрома (РДС) и для лечения и профилактики БЛД у новорожденных. Клинические испытания показали его эффективность в улучшении оксигенации и уменьшении продолжительности искусственной вентиляции легких [24]. На данный момент у новорожденных препарат используют в дозе 75 мг/кг массы тела на введение, а у взрослых – 12 мг/кг массы тела в сутки².

НАРУШЕНИЯ СВОЙСТВ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, ВЫЗВАННОМ ВИРУСОМ SARS-COV-2 (COVID-19)

Согласно последним данным, смертность от ОРДС остается высокой, несмотря на достижения в области медицины. Смертность в США при тяжелом ОРДС может достигать 46% [25].

ОРДС, согласно критериям американско-европейской согласительной комиссии, характеризуется тяжелой гипоксемией, устойчивостью к кислородотерапии, двусторонними затемнениями на рентгенограмме грудной клетки и отсутствием признаков левожелудочковой недостаточности [26]. Это состояние может развиваться вследствие как прямого повреждения легких (например, при тяжелой пневмонии, аспирации токсических агентов или контузии грудной клетки), так и системного повреждения (при сепсисе, массивных переливаниях крови и др.) [27]. Одной из причин развития ОРДС являются патогенные коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, они используют

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Curosurf для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/curosurf_430.

² Инструкция по применению лекарственного препарата Сурфактант-БЛ для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/surfactant-bl_20811.

рецептор ACE2 для доступа, инфицирования и разрушения альвеолярных клеток II типа, продуцирующих сурфактант [28]. Нарушения в составе и свойствах легочного сурфактанта при ОРДС тесно связаны с изменениями проницаемости альвеолокапиллярной мембраны: вследствие воспалительных процессов проницаемость мембраны резко возрастает. Это приводит к проникновению в альвеолы белков плазмы крови, в т.ч. альбумина, гемоглобина, фибриногена и мономеров фибрина [29, 30]. Высокие концентрации белков плазмы в альвеолах снижают концентрацию больших агрегатов в легких [31]. Момеры фибрина подавляют способность ЛС снижать поверхностное натяжение, а ингибирующая способность фибриногена в присутствии физиологических концентраций SP-B и SP-C падает. Фосфолипиды связываются с фибрином, что приводит к уменьшению способности ЛС снижать поверхностное натяжение [32]. Описаны и другие механизмы ингибирования легочного сурфактанта, например нитрирование САБ и деградация липидных компонентов как следствие прямого окисления липидов и увеличения фосфолипидной активности. Также предполагается, что существенное снижение содержания SP-A [14], его деградация в легочной ткани и уменьшение опсонизирующей способности по отношению к различным патогенам вносят существенный вклад в снижение резистентности больных к гнойно-септическим осложнениям ОРДС [33]. Сурфактант, который остается активным, в значительной степени теряет свою способность снижать поверхностное натяжение в альвеолах [34, 35].

Исследования показывают, что у больных ОРДС наблюдается снижение содержания фосфолипидов, жирных кислот, нейтральных липидов, а также сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C [34]. При этом уменьшается содержание крупных агрегатов сурфактанта, необходимых для его эффективного функционирования, и увеличивается количество малых агрегатов, что еще больше ухудшает функцию сурфактанта [35].

ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С COVID-19

Исследования доказывают эффективность терапии сурфактантами при COVID-19. Положительное влияние ингаляционного сурфактанта у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с COVID-19, было оценено в исследовании С.Н. Авдеева и др. в 2021 г. [36]. Пациенты были разделены на две группы: сурфактант (n = 33) и контрольная (n = 32). Участники группы сурфактанта получали ингаляционный сурфактант в суточной дозе 150–300 мг. Были проанализированы параметры оксигенации и несколько клинических исходов. На пятый день терапии показатель PaO₂/FiO₂ значительно улучшился в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой (184 (155–212) мм рт. ст. против 150 (91–173) мм рт. ст., p = 0,02). Ингаляционный сурфактант значительно снизил необходимость перевода пациентов в отделения интенсивной терапии (24,2% против

46,9%, p = 0,05) и инвазивной механической вентиляции (18,2% против 40,6%, p = 0,04). Более того, ингаляционная терапия сурфактантом сократила продолжительность неинвазивной вентиляции легких (7 (3–13) дней против 11 (5–22) дней, p = 0,02) и время пребывания в больнице (18 (16–27) дней против 26 (21–31) дней, p = 0,003) у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19 [36].

Ретроспективный анализ данных пациентов с COVID-19, получавших экзогенный натуральный сурфактант, был проведен S. Piva et al. [37] в 2021 г. Семь пациентов с положительным ПЦР-тестом на COVID-19 и ОРДС получили жидкий Curosurf (720 мг в 150 мл физиологического раствора, разделенного на пять долей по 30 мл), который вводился через бронхоскоп во вторичные бронхи. Пациенты были сопоставлены с 14 аналогичными субъектами, получавшими поддерживающую терапию для ОРДС в тот же период времени. Были исследованы целесообразность и безопасность, а также продолжительность механической вентиляции и смертности. Было выявлено, что у пациентов не наблюдалось признаков острой декомпенсации после инстиляции сурфактанта в малые бронхи. Регрессия Кокса показала снижение 28-дневной смертности в группе сурфактанта, хотя и незначительное.

Также эксперты считают, что клинические данные предоставляют веские основания для использования экзогенного сурфактанта у пациентов с COVID-19. На успех этой терапии могут повлиять стратегия механической вентиляции, время начала лечения, введенные дозы, метод доставки и используемые препараты. Более того, дальнейшая разработка улучшенных препаратов может также улучшить и этот подход к лечению [38].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Проведен ретроспективный сбор клинических данных о применении препарата Сурфактант-БЛ в виде эмульсии для ингаляционного введения по 75–150 мг для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в условиях стационара, согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 17 от 14.12.2022 г. [39].

Ингаляционную терапию суспензией Сурфактантом-БЛ проводили согласно инструкции с помощью компрессорного небулайзера в дозе 75–150 мг 2 раза в день курсом до 5 дней. Готовый раствор для небулайзера состоял из 5 мл разведенной суспензии препарата Сурфактант-БЛ и 1 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, разведенного непосредственно перед использованием.

Всего в анализ были включены данные из медицинских карт 8 пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении №3 инфекционного центра ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского» с 29.06.2023 г. по 31.11.2023 г.

Все пациенты были старше 18 лет, разного пола, с подтвержденным диагнозом «COVID-19», наличием изменений по КТ органов грудной клетки с объемом поражения более 25%, СРБ > 30 мг/л, с частотой дыхательных

движений ≥ 24 в минуту, насыщением артериальной крови (SpO_2) менее 92%, с потребностью в респираторной поддержке и проведении оксигенотерапии.

Для анализа использовались следующие данные: возраст пациента, пол, место госпитализации и объем поражения легких (как критерии тяжести), день введения Сурфактанта-БЛ после появления первых признаков коронавирусной инфекции и после госпитализации в стационар, сатурация в день введения Сурфактанта-БЛ и на 1, 2, 7-й дни после ингаляции, необходимость и длительность проведения кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, длительность госпитализации, развитие нежелательных явлений и исход заболевания.

В исследовании приняли участие 8 пациентов (7 мужчин и одна женщина), средний возраст которых составил $41,6 \pm 15,3$ года. У большинства пациентов (62,5%) степень поражения легких по данным КТ составляла КТ-3, у 37,5% пациентов – КТ-2.

Пациенты с COVID-19, пролеченные в стационаре с применением препарата Сурфактант-БЛ, проходили диагностические и терапевтические процедуры в соответствии с рутинной клинической практикой, никакие дополнительные процедуры не назначались. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими рекомендациями для лечения COVID-19 с применением кортикостероидов [40].

С терапевтической целью препарат Сурфактант-БЛ был назначен на 4-е сут. 1 (12,5%) пациенту, на 5-е сут. – 1 (12,5%) больному, на 7-е сут. – 5 (25%) пациентам, на 8-е сут. – 1 (12,5%) больному после манифестации заболевания.

Сбор данных проведен в рамках госпитализации и стационарного лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

В ходе анализа определены доля и количество пациентов с положительной клинической динамикой (повышение сатурации) на 1, 2 и 7-й дни после введения препарата Сурфактант-БЛ, частота применения других препаратов из групп ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6, JAK-киназ, кортикостероидов, а также доля и количество пациентов с развитием нежелательных явлений, виды и исходы нежелательных явлений.

Средняя продолжительность кислородотерапии после введения препарата Сурфактант-БЛ составила 4 дня. Средняя продолжительность госпитализации пациентов, не получающих препарат, составила 25,7 дня, в группе пациентов, получивших терапию препаратом Сурфактант-БЛ, – 19,87 дня. Повышение сатурации через 1 сут. после ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ наблюдалось у 1 (12,5%) пациента на 2-е сут. – у 4 (50%) пациентов, на 7-е сут. – у 3 (25,5%) человек. За время госпитализации всем пациентам вводили препараты из группы кортикостероидов. Нежелательные явления (НЯ) зафиксированы не были. Среди пациентов, получивших препарат, 6 (75%) выписаны из стационара в связи с выздоровлением, 2 (25%) пациента выписаны с улучшением, летальных исходов в рамках госпитализации не зафиксировано. В таблице приведены сводные данные по пациентам, принимающим Сурфактант-БЛ.

● **Таблица.** Сводные данные пациентов, принимающих Сурфактант-БЛ

● **Table.** Summary data of patients taking Surfactant-BL

Показатель	Значение
Демографические показатели	
Мужчины	7 (87,5%)
Женщины	1 (12,5%)
Средний возраст	$41,6 \pm 15,3$ года
Расовая принадлежность	Все пациенты европеоидной расы (100%)
Тяжесть заболевания	
КТ-2 (25–50% поражения)	3 пациента (37,5%)
КТ-2+ (50+% поражения)	5 пациентов (62,5%)
Госпитализация в отделение общего профиля	8 пациентов (100%)
Сроки введения препарата Сурфактант-БЛ	
На 4-е сут.	1 пациент (12,5%)
На 5-е сут.	1 пациент (12,5%)
На 7-е сут.	5 пациентов (62,5%)
На 8-е сут.	1 пациент (12,5%)
Динамика клинических и лабораторных данных	
Повышение сатурации через 1 сут.	1 пациент (12,5%)
Повышение сатурации через 2 сут.	4 пациента (50%)
Повышение сатурации на 7-е сут.	3 пациента (37,5%)
Дополнительная терапия	
Применение кортикостероидов	Всем пациентам
Длительность лечения	
Средняя продолжительность кислородотерапии	4 дня
Средняя продолжительность госпитализации	25,7 дня, после введения препарата – $19,875 \pm 2,9$
Результаты лечения	
Выписаны в связи с выздоровлением	6 пациентов (75%)
Выписаны в связи с улучшением	2 пациента (25%)
Летальные исходы	Не зафиксированы
Данные по безопасности	
Нежелательные явления	Не зафиксированы

Контрольная группа больных с подтвержденным COVID-19 и поражением легких более 25%, не получавших терапию Сурфактантом-БЛ, составила 32 пациента.

Все пациенты из группы контроля получали респираторную поддержку через маску и носовые канюли с момента поступления. На 6–7-е сут. с момента дебюта заболевания

в отделение реанимации переведено 9 (28,2%) пациентов: на НИВЛ – 6 пациентов, на ИВЛ – 3; 21 пациент выписан на долечивание в условиях поликлиники или дневного стационара. Летальных исходов зафиксировано 2.

ВЫВОДЫ

Ингаляционное введение препарата Сурфактант-БЛ в дозе 75–150 мкг/мл для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), оказывало положительный клинический эффект на показатель насыщения крови кислородом и продолжительность госпитализации.

Препарат обладает приемлемым профилем безопасности и при своевременном применении помогает предотвратить дальнейшее повреждение легких, развитие ОРДС и необходимость перевода пациентов на ИВЛ. На основании полученного клинического опыта можно предположить, что использование ингаляционной формы Сурфактанта-БЛ в составе комплексной терапии снижает выраженность дыхательной недостаточности и способствует благоприятному прогнозу у пациентов с COVID-19. 

Поступила / Received 10.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024

Принята в печать / Accepted 18.10.2024

Список литературы / References

- Notter RH. *Lung surfactants: basic science and clinical applications*. New York: Marcel Dekker; 2000. 464 p. Available at: <https://doi.org/10.1201/9781482270426>.
- Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann Anat*. 2016;208:146–150. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003>.
- Hamm H, Fabel H, Bartsch W. The surfactant system of the adult lung: physiology and clinical perspectives. *Clin Invest*. 1992;70(8):637–657. <https://doi.org/10.1007/bf00180279>.
- Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):59–66. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.nhlb1-1>.
- Johansson J, Curstedt T. Molecular structures and interactions of pulmonary surfactant components. *Eur J Biochem*. 1997;244(3):675–693. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00675.x>.
- Goss V, Hunt AN, Postle AD. Regulation of lung surfactant phospholipid synthesis and metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(2):448–458. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.11.009>.
- Van Golde LM, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev*. 1988;68(2):374–455. <https://doi.org/10.1152/physrev.1988.68.2.374>.
- Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408(2–3):90–108. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(98\)00061-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(98)00061-1).
- Pérez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(7–8):1676–1695. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.05.003>.
- Carreto-Binaghi LE, Aliouat el M, Taylor ML. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir Res*. 2016;17(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0385-9>.
- King BA, Kingma PS. Surfactant protein D deficiency increases lung injury during endotoxemia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):709–715. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0436oc>.
- Гасанов СШ, Мирзоева ИА, Алджанова СБ, Гасимова ЕА, Гулиева ГМ. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. *Медицинские новости*. 2019;293(2):44–46. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
- Hasanov SSH, Mirzoeva IA, Aldjanova SB, Gasimova YA, Gulieva GM. Modern representations of the functions of the pulmonary surfactant proteins. *Meditsinskie Novosti*. 2019;293(2):44–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
- Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. 1997;77(4):931–962. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.931>.
- Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843–1850. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117>.
- Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология*. 2014;10(4):51–73. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-51-73>.
- Rozenberg OA. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2014;10(4):51–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-51-73>.
- Morley CJ, Bangham AD, Miller N, Davis JA. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet*. 1981;1(8211):64–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90002-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90002-7).
- Deshpande S, Suryawanshi P, Ahyu K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):SC09–SC12. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/28523.10520>.
- Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Wiswell TE, Gadzinowski J, Hajdu J et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005;115(4):1030–1038. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2231>.
- Polin RA, Carlo WA, Papile L-A, Tan R, Kumar P, Benitz W et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–450. <https://doi.org/10.1159/000499361>.
- Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1256–1275. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.136.5.1256>.
- Engle WA, Stark AR, Adamkin DH, Batton DG, Bell EF, Bhutani VK et al. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–432. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3283>.
- Розенберг ОА. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007;3(1):66–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77>.
- Rosenberg OA. Lung Surfactant and Its Use in Lung Diseases. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007;3(1):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77>.
- Затовка ГН, Дугинова СА, Сафаров АА, Нечаева МВ, Блауберг ЕН. Лечение респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с применением сурфактанта BL. *Анестезиология и реаниматология*. 2006;1(1):38–43. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/5ff/5ff2ca83e794d2141406a5163874d03b.pdf>.
- Zatovka GN, Duginova SA, Safarov AA, Nechaeva MV, Blaubein EN. Surfactant BL treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2006;1(1):38–43. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/5ff/5ff2ca83e794d2141406a5163874d03b.pdf>.
- Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care*. 2018;47:192–197. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2018.07.002>.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):818–824. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.200607-2020>.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–1349. <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421806>.
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147–163. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130158>.
- Brackenburg AM, Malloy JL, McCaig LA, Yao LJ, Veldhuizen RA, Lewis JF. Evaluation of alveolar surfactant aggregates in vitro and in vivo. *Eur Respir J*. 2002;19(1):41–46. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00211202>.

32. Günther A, Kalinowski M, Rosseau S, Seeger W. Surfactant incorporation markedly alters mechanical properties of a fibrin clot. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13(6):712–718. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.13.6.7576709>.
33. Baker CS, Evans TW, Randle BJ, Haslam PL. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1999;353(9160):1232–1237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)09449-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09449-5).
34. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA 3rd et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1976–1981. <https://doi.org/10.1172/jci115523>.
35. Günther A, Schmidt R, Harodt J, Schmehl T, Walmrath D, Ruppert C et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J*. 2002;19(5):797–804. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00243302>.
36. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med*. 2021;185:106489. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>.
37. Piva S, DiBlasi RM, Slee AE, Jobe AH, Roccaro AM, Filippini M et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study. *Respir Res*. 2021;22(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>.
38. Veldhuizen RAW, Zuo YY, Petersen NO, Lewis JF, Possmayer F. The COVID-19 pandemic: a target for surfactant therapy? *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(5):597–608. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1865809>.
39. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. 2022. 260 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/COVID-19_V17.
40. Рута АВ, Лучинина ЕВ, Шелехова ТВ, Зайцева МР, Лучинин ЕА, Бонцевич РА. Влияние преднизолона на биомаркеры воспаления при интерстициальной пневмонии, сопряженной с коронавирусной инфекцией. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(2):129–140. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140>.
Ruta AV, Luchinina EV, Shelekchova TV, Zaitseva MR, Luchinin EA, Bontsevich RA. Effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in interstitial pneumonia associated with coronavirus infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(2):129–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Близнова Ирина Валентиновна, заведующая инфекционным отделением №3 инфекционного центра, Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9А; bliznova_i@mail.ru

Толмачева Лолита Николаевна, заведующая инфекционным центром, Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9А; tolmacheva.lolita@mail.ru

Данилова Марина Сергеевна, студент, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; 67cloud40@gmail.com

Бонцевич Роман Александрович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dr.bontsevich@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Bliznova, Head of the Infectious Diseases Department No. 3 of the Infection Center, Starooskolsky District Hospital of St. Luke of the Crimea; 9A, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia; bliznova_i@mail.ru

Lolita N. Tolmacheva, Head of the Infectious Diseases Center, Starooskolsky District Hospital of St. Luke of the Crimea; 9A, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia; tolmacheva.lolita@mail.ru

Marina S. Danilova, Student, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia; 67cloud40@gmail.com

Roman A. Bontsevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; dr.bontsevich@gmail.com

Прогнозирование нарушения вентиляции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19

О.И. Савушкина^{1,2}, olga-savushkina@yandex.ru, Е.С. Муравьева³, С.Н. Авдеев⁴, А.А. Зайцев^{1,5}, Г.В. Неклюдова⁴, Е.В. Крюков⁶

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁶ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Введение. Изучение долгосрочного влияния новой коронавирусной инфекции на функциональное состояние системы дыхания сохраняет свою актуальность в настоящее время.

Цель. Определить наиболее важные предикторы рестриктивного типа вентиляционных нарушений в постковидном периоде.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 341 пациент без бронхолегочной патологии в анамнезе (медиана возраста 48 лет) после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Медиана объема поражения легочной ткани в острый период COVID-19 ($KT_{\text{макс}}$) в общей группе составила 50%. Выполнены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. Анализ данных проведен с помощью описательной статистики, корреляционного анализа, одномерного логистического регрессионного анализа с оценкой отношений шансов (ОШ) и многофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества модели бинарного классификатора использовался ROC-анализ.

Результаты. В многофакторный логистический регрессионный анализ снижения общей емкости легких (ОЕЛ) (критерий 1: ОЕЛ < 80% от должного значения, критерий 2: ОЕЛ < должное -1,645SD) после перенесенного COVID-19 изначально были включены предикторы: $KT_{\text{макс}}$, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст, индекс массы тела. С помощью логистического регрессионного анализа с последовательным исключением наименее значимых предикторов получены модели бинарных классификаторов, включающие $KT_{\text{макс}}$ и временной интервал от начала COVID-19. При применении критерия 1 снижения ОЕЛ чувствительность и специфичность модели составили 70,5 и 89,3% соответственно, критерия 2 – 96,6 и 67,3% соответственно. Анализ ОШ для полученных моделей бинарного классификатора показал, что ОШ > 1 наблюдается при $KT_{\text{макс}} \geq 70\%$.

Выводы. На величину ОЕЛ в постковидном периоде влияют объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19 и временной интервал от начала заболевания. Риск снижения ОЕЛ в постковидном периоде значительно возрастает при $KT_{\text{макс}} 70\%$ и более. Критерий патологического отклонения показателя ОЕЛ оказывает влияние на чувствительность и специфичность полученных моделей.

Ключевые слова: нарушение вентиляции, легочные функциональные методы исследования, модель бинарного классификатора, новая коронавирусная инфекция

Благодарности. Авторы выражают благодарность инженеру ЗАО «Медицинские системы» М.Р. Заитову за техническую поддержку.

Для цитирования: Савушкина ОИ, Муравьева ЕС, Авдеев СН, Зайцев АА, Неклюдова ГВ, Крюков ЕВ. Прогнозирование нарушения вентиляции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(20):124–131. <https://doi.org/10.21518/ms2024-417>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of restrictive ventilation disorders after COVID-19

Olga I. Savushkina^{1,2}, olga-savushkina@yandex.ru, Elena S. Muravyeva³, Sergey N. Avdeev⁴, Andrey A. Zaitsev^{1,5}, Galina V. Nekludova⁴, Evgeniy V. Kryukov⁶

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁶ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Introduction. The effect of SARS-CoV-2 on the lung function remains relevant at the present time.

Aim. Determination of the most important predictors of the restrictive ventilation disorder after COVID-19.

Materials and methods. The retrospective study included 341 patients without underlying lung diseases (median age 48 years) survivors after COVID-19 with bilateral pneumonia. The median of the greatest extent of parenchymal involvement in the acute phase of COVID-19 (CT_{max}) was 50%. Spirometry, body plethysmography, and diffusion test were performed. Descriptive statistics, correlation analysis, one-dimensional logistic regression analysis with an assessment of odds ratios (OR) and multivariate logistic regression analysis were applied. ROC analysis was used to assess the quality of the binary classifier model.

Results. The initial model for predicting reduced total lung capacity (TLC) (criterion 1: $TLC < 80\%$ predicted, criterion 2: $TLC < predicted - 1.645SD$) included predictors: CT_{max} , time interval from the COVID-19 onset (TI), gender, age, body mass index. Backward stepwise regression was applied and a binary classifier model that includes CT_{max} and TI was obtained. Applying criterion 1 for reducing TLC, the sensitivity and specificity of the model were 70,5% and 89,3%, respectively, and criterion 2 – 96,6% and 67,3%, respectively. The analysis of OR for the obtained binary classifier models showed that $OR > 1$ is observed at $CT_{max} \geq 70\%$.

Conclusions. The restrictive ventilation disorder after COVID-19 is caused by CT_{max} and TI. The risk of reducing TLC after COVID-19 increases significantly with CT_{max} 70% or more. The criterion of the low level of normal of TLC affects the sensitivity and specificity of the obtained models.

Keywords: ventilation disorders, lung function tests, binary classifier model, new coronavirus infection

Acknowledgements: The authors wish to express their deepest gratitude to M.R. Zaitov, Engineer, Medical Systems CJSC, for his technical support.

For citation: Savushkina OI, Muravyeva ES, Avdeev SN, Zaitsev AA, Nekludova GV, Kryukov EV. Prediction of restrictive ventilation disorders after COVID-19. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-417>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции стали постепенно накапливаться сведения как о патогенезе COVID-19 (от *англ.* COroNaVirus Disease 2019), обусловленного вирусом SARS-CoV-2 (от *англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome-related COroNaVirus 2), так и о его последствиях. Изучение долгосрочного влияния вируса SARS-CoV-2 на функциональное состояние системы дыхания сохраняет свою актуальность в настоящее время.

Поскольку легочные функциональные методы исследования имеют большое значение для диагностики, лечения и составления индивидуальных программ медицинской реабилитации пациентов с различной бронхолегочной патологией, не вызывает сомнения необходимость их применения и после перенесенного COVID-19.

В отчете Европейского респираторного общества о длительном (в течение 6 мес.) наблюдении за пациентами, перенесшими COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, было проанализировано 39 исследований [1]. Во всех работах сообщалось об относительно высокой распространенности нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ), за которым следует нарушение вентиляции по рестриктивному типу, которое диагностируется при снижении общей емкости легких (ОЕЛ), и исключительно низкая распространенность обструкции дыхательных путей, что согласуется с данными отечественных исследований [2–4]. По данным

P. Faverio et al. [5], нарушение ДСЛ и рестриктивный тип вентиляционных нарушений после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких сохраняются в течение 2 лет у 26 и 4% пациентов соответственно.

Однако, принимая во внимание действующие ограничения по проведению легочных функциональных тестов в период пандемии коронавирусной инфекции [6, 7], которая распространяется прежде всего воздушно-капельным путем, не вызывает сомнений актуальность выделения пациентов с большой вероятностью функциональных нарушений системы дыхания после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких.

В одном из наших предыдущих исследований был проведен логистический регрессионный анализ факторов риска, связанных с нарушением ДСЛ в постковидном периоде [8].

Цель – определение наиболее важных предикторов рестриктивного типа вентиляционных нарушений после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное обсервационное исследование, в которое были включены пациенты без бронхолегочной патологии в анамнезе ($n = 341$), перенесшие COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких и впоследствии госпитализированные с диагнозом

«состояние после COVID-19» (U09.9). Были проанализированы демографические данные, данные КТ ОГК в острый период COVID-19 ($КТ_{\text{макс}}$), временной интервал от начала COVID-19, результаты спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко Минобороны РФ (протокол № 254 от 20.04.2022).

Были проанализированы показатели легочной вентилиации и диффузионной способности легких: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$); спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ); отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$; ОЕЛ; остаточный объем легких (ООЛ); трансфер-фактор монооксида углерода, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}).

Все исследования были проведены с соблюдением критериев качества [9–11]. Результаты были представлены в процентах от должных значений (%долж.) с использованием референсных уравнений Европейского общества угля и стали (ECCS 1993) [12, 13]. За нижнюю границу нормы (НГН) принимались значения 80% от должного (%долж.), за исключением показателя ОЕЛ, НГН которого рассчитывалась по двум критериям:

■ критерий 1: $НГН_{\text{ОЕЛ}} = 80\% \text{ долж.}$ (фиксированное значение) [14, 15],

■ критерий 2: $НГН_{\text{ОЕЛ}} = \text{должное} - 1,645SD$, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего [16, 17].

При снижении показателя ОЕЛ был диагностирован рестриктивный тип вентиляционных нарушений.

Статистический анализ был проведен с использованием пакетов программ SPSS и Microsoft Excel. Результаты были проанализированы с помощью описательной статистики, однофакторного логистического регрессионного анализа с оценкой отношений шансов (ОШ) и многофакторного логистического регрессионного анализа.

При типе распределения признаков, отличном от нормального закона, количественные данные описывались с использованием медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$, где $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили). Описание качественных (номинативных) данных производилось путем расчета долей признаков в изучаемой выборке с последующим выражением в процентах (%). При типе распределения количественных признаков, отличном от нормального закона, для сравнения двух независимых выборок применялся критерий Манна – Уитни. Оценка различий между качественными признаками независимых групп осуществлялась с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между признаками была изучена с помощью частной корреляции. Статистически значимыми считались результаты проверки статистических гипотез при $p < 0,05$.

Для оценки качества модели бинарного классификатора и нахождения оптимального порога разделения объектов на классы была проведена процедура ROC-анализа

(Receiver Operating Characteristic). Критерием выбора точки отсечения было требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Способность созданной модели распознавать наличие или отсутствие патологического отклонения показателя ОЕЛ оценивали по величине AUC (площадь под ROC-кривой) и отличию ROC-кривой от диагональной опорной линии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования представлены в *табл. 1–3*.

Из данных *табл. 1* следует, что большинство пациентов (76,8%) были мужчины. Медиана возраста составила 48 (41,5–57) лет. Большинство пациентов (88,8%) были некурящими или бросившими курить. Большинство пациентов имели избыточную массу тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$). Медиана $КТ_{\text{макс}}$ составила 50 (31–75)%. Временной интервал от начала COVID-19 до проведения легочных функциональных тестов (Т) составил 90 дней для 64,8% (221/341) пациентов, 90–180 дней – для 23,5% (80/341) пациентов, более 180 дней – для 11,7% (40/341) пациентов.

Из *табл. 2* следует, что медианы вентиляционных показателей были в пределах нормальных значений. Однако у 60,4% пациентов было выявлено снижение показателя DL_{CO} , снижение ОЕЛ было выявлено у 20% при применении критерия 1 ($ОЕЛ < 80\% \text{ долж.}$) и у 24% при применении критерия 2 ($ОЕЛ < \text{должное} - 1,645SD$). У 7% пациентов было выявлено снижение отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$, у 18,5% – снижение ЖЕЛ, у 17% – снижение $ОФВ_1$, у 25,8% – снижение ООЛ.

При проведении корреляционного анализа коэффициент частной корреляции продемонстрировал значимую

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемой группы

● **Table 1.** Characteristics of the study group

Показатель	Количество пациентов, n = 341
Пол (м), n (%)	262 (76,8)
Возраст, лет	48 (41,5–57)
ИМТ, кг/м^2	29,9 (27–32,5)
Индекс курения, пачка – лет	0 (0–5,13)
$КТ_{\text{макс}}$, %	50 (31–75)
КТ-1, n (%)	47 (13,8)
КТ-2, n (%)	99 (29)
КТ-3, n (%)	129 (37,8)
КТ-4, n (%)	66 (19,4)
Т, дни: <90 дней, n (%)	221 (64,8)
90–180 дней, n (%)	80 (23,5)
>180 дней, n (%)	40 (11,7)

Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); Т – временной интервал от начала COVID-19 до проведения ЛФМ исследования; $КТ_{\text{макс}}$ – максимальный объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19.

● **Таблица 2.** Параметры спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких

● **Table 2.** Parameters of spirometry, body plethysmography and diffusion test in patients after COVID-19 pneumonia

Показатель	Количество пациентов, n = 341
ЖЕЛ, %долж.	102 (87–111)
ЖЕЛ <80%долж., n (%)	63 (18,5)
ФЖЕЛ, %долж.	103 (88–114,2)
ОФВ ₁ , %долж.	101 (89–113)
ОФВ ₁ <80%долж., n (%)	58 (17)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	80,3 (76,4–84,3)
ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70%, n (%)	25 (7)
ОЕЛ, %долж.	98 (83,2–108)
ОЕЛ <80%долж., n (%), из них в период от начала COVID-19	68 (20,0)
<90 дней, n (%)	62 (28,0)*
90–180 дней, n (%)	6 (7,5)**
>180 дней, n	0
ОЕЛ < НГН***, n (%), из них в период от начала COVID-19	83 (24,3)
<90 дней, n (%)	74 (33,5)*
90–180 дней, n (%)	9 (11,2)**
>180 дней, n	0
ООЛ, %долж.	93 (78,2–108)
ООЛ < 80%долж., n (%)	88 (25,8)
DLCO, %долж.	75 (61,7–88,3)
DLCO <80%долж., n (%)	206 (60,4)

Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль). *n = 221, **n = 80, ***НГН = должное-1,645SD, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего.

● **Таблица 3.** Характеристика пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких, в зависимости от величины показателя общей емкости легких

● **Table 3.** Characteristics of patients after COVID-19 pneumonia depending on value of total lung capacity

Показатель	Группа 1 ОЕЛ в норме		Группа 2 ОЕЛ снижена		p1	p2
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2		
	ОЕЛ ≥ 80%долж. n = 273 (80%)	ОЕЛ ≥ НГН* n = 258 (75,7%)	ОЕЛ < 80%долж. n = 68 (20%)	ОЕЛ < НГН* n = 83 (24,3%)		
Пол (м), n (%)	201 (73,6)	186 (72,0)	61 (89,7)	76 (91,6)	0,007 ¹	<0,001 ¹
Возраст, лет	49 (41–58)	49 (41–57,5)	47 (42–55)	47 (42–56)	0,192 ²	0,326 ²
ИМТ, кг/м ²	29,6 (26,9–32,5)	29,6 (26,9–32,5)	27,9 (30–32,4)	30,0 (28–32,7)	0,680 ²	0,218 ²
Т, дни	57 (21–122)	70 (33–138)	19 (15–27)	32 (26–45)	<0,001 ²	<0,001 ²
КТ _{макс} , %	45 (25–70)	44 (25–65)	80 (70–80)	80 (70–80)	<0,001 ²	<0,001 ²

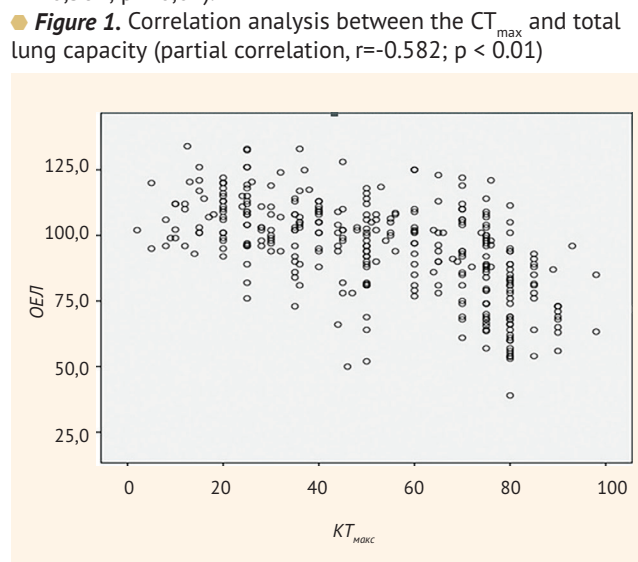
Примечание. Данные представлены как количество n (%) или медиана (нижний квартиль – верхний квартиль); *НГН = должное-1,645SD, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего; ИМТ – индекс массы тела; Т – временной интервал от начала COVID-19 до проведения легочных функциональных тестов; КТ_{макс} – максимальный объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19; 1 критерий χ^2 с поправкой Йейтса; 2 критерий Манна – Уитни; p – уровень значимости различий (полутированным выделены значения p-признаков, имеющих статистически значимые различия), p₁ – уровень значимости различий между подгруппами 1, p₂ – уровень значимости различий между подгруппами 2.

отрицательную корреляционную связь ОЕЛ и КТ_{макс} ($r = -0,582$; $p < 0,01$) при фиксированных значениях временного интервала от начала COVID-19, половой принадлежности, возраста, ИМТ (рис. 1).

Затем были проанализированы показатели КТ_{макс}, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст и ИМТ в зависимости от величины ОЕЛ. С этой целью общая группа была разделена следующим образом: группа 1, подгруппа 1 – 80% (273/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений согласно критерию 1 (ОЕЛ ≥ 80%долж.); группа 2, подгруппа 1 – 20% (68/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ был снижен согласно критерию 1 (ОЕЛ < 80%долж.); группа 1, подгруппа 2 – 75,7% (258/341) пациентов, у которых показатель ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений согласно критерию 2 (ОЕЛ ≥ должное-1,645SD); группа 2, подгруппа 2 – 24,3% (83/341) пациентов,

● **Рисунок 1.** Корреляционный анализ связи КТ_{макс} и общей емкости легких у пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких (частная корреляция, $r = -0,582$; $p < 0,01$).

● **Figure 1.** Correlation analysis between the CT_{max} and total lung capacity (partial correlation, $r = -0,582$; $p < 0,01$)



у которых показатель ОЕЛ был снижен согласно критерию 2 ($ОЕЛ < \text{должное} - 1,645SD$) (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что статистически значимо в зависимости от значения показателя ОЕЛ (норма или снижен) группы различались по временному интервалу от начала COVID-19 (был меньше в группе 2), по величине показателя $КТ_{\text{макс}}$ (был больше в группе 2), а также по полу (в группе 2 мужчин было больше).

Для определения вероятности снижения показателя ОЕЛ после перенесенного COVID-19 был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с включением следующих предикторов: $КТ_{\text{макс}}$, временной интервал от начала COVID-19, пол, возраст и ИМТ в зависимости от критерия определения НГН для ОЕЛ. Далее исследование проводилось в два этапа.

Этап 1. Построение модели бинарного классификатора, если $НГН_{\text{ОЕЛ}} = 80\%$ долж.

Проведена процедура логистической регрессии с пошаговым исключением наименее значимых предикторов и получено уравнение с двумя предикторами: $КТ_{\text{макс}}$ (%) и временной интервал от начала COVID-19. Качество построенной модели было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 2.

При прогнозировании снижения ОЕЛ ($< 80\%$ долж.) значение AUC составило 0,885, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,838–0,932), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 70,5 и 89,3% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 83 и 92,4% соответственно.

Этап 2. Построение модели бинарного классификатора, если $НГН_{\text{ОЕЛ}} = \text{должное} - 1,645SD$.

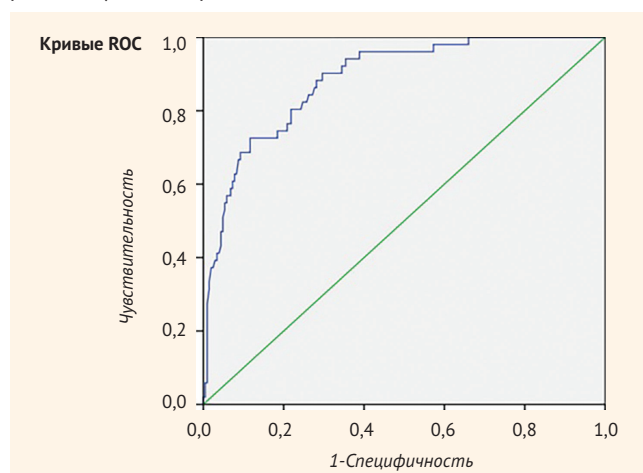
Аналогично этапу 1 была проведена процедура логистической регрессии с пошаговым исключением наименее значимых предикторов и также получено уравнение с двумя предикторами: $КТ_{\text{макс}}$ (%) и временной интервал от начала COVID-19. Качество построенной модели было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 3.

При прогнозировании снижения ОЕЛ ($< \text{должное} - 1,645SD$) значение AUC составило 0,882, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,837–0,927), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 96,6 и 67,3% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 100 и 69,7% соответственно.

Анализ отношений шансов (ОШ) для полученных моделей бинарного классификатора показал, что $ОШ > 1$ у пациентов, включенных в настоящее исследование, наблюдается при $КТ_{\text{макс}} \geq 70\%$. Кроме того, большую роль играет длительность от начала COVID-19: по мере увеличения временного интервала от начала COVID-19 вероятность выявления сниженного показателя ОЕЛ уменьшалась. Так, при $КТ_{\text{макс}} 70\%$ $ОШ > 1$ сохраняется до 20 дней, при $КТ_{\text{макс}} 75\%$ – до 35, при $КТ_{\text{макс}} 80\%$ – до 50, при $КТ_{\text{макс}} 85\%$ – до 65, при $КТ_{\text{макс}} 90\%$ – до 80 дней.

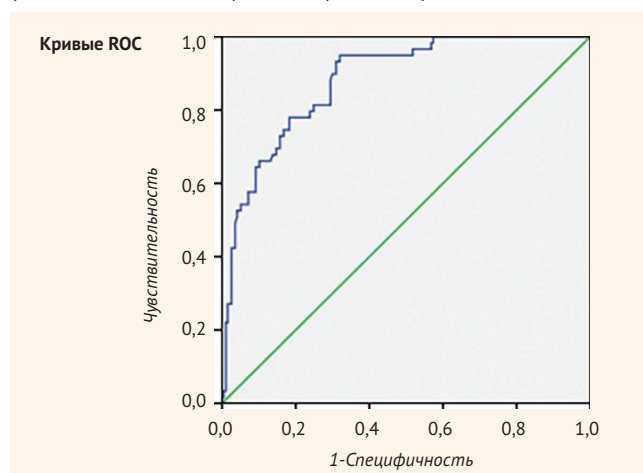
● **Рисунок 2.** ROC-кривая обучающей выборки (предикторы: временной интервал от начала COVID-19 и $КТ_{\text{макс}}$) для прогнозирования снижения общей емкости легких ($< 80\%$ долж.), AUC 0,885 (95% ДИ 0,838–0,932 $p < 0,001$). Точка отсечения = -0,426

● **Figure 2.** ROC curve of the training sample (predictors: the time interval from the COVID-19 onset to lung function tests and CT_{max}) for predicting a decrease in total lung capacity ($< 80\%$ predicted), AUC 0.885 (95% CI 0.838–0.932 $p < 0.001$). Cut-off point = -0.426



● **Рисунок 3.** ROC-кривая обучающей выборки (предикторы: временной интервал от начала COVID-19 и $КТ_{\text{макс}}$) для прогнозирования снижения общей емкости легких ($< \text{должное} - 1,645SD$), AUC 0,882 (95% ДИ 0,837–0,927, $p < 0,001$). Точка отсечения = -2,02

● **Figure 3.** ROC curve of the training sample (predictors: the time interval from the COVID-19 onset to lung function tests and CT_{max}) for predicting a decrease in total lung capacity ($< \text{predicted} - 1.645SD$, SD – standard deviation), AUC 0.882 (95% CI 0.837–0.927, $p < 0.001$). Cut-off point = -2.02



ОБСУЖДЕНИЕ

Предметом изучения в данном исследовании стал поиск наиболее важных предикторов нарушения вентилиции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Следует обратить внимание, что подобных работ в доступной нам как отечественной, так и зарубежной литературе найдено не было.

Корреляционный анализ, анализ данных в зависимости от величины показателя ОЕЛ (в норме или снижен), а также построенные модели бинарного классификатора в настоящем исследовании показали, что такие факторы, как KT_{max} и длительность от начала COVID-19 оказывают значительное влияние на величину ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе.

Для диагностики рестриктивного типа нарушения вентиляции, которое выявляется при снижении ОЕЛ, чаще всего применяется бодиплетизмография [18]. Однако в условиях пандемии COVID-19, когда проведение легочных функциональных тестов было ограничено, являлось актуальным прогнозирование рестриктивного типа вентиляционных нарушений, основываясь на более доступных клинических и рентгенологических данных.

Решение задач прогнозирования состояния медицинских систем в зависимости от воздействующих на них факторов является важной задачей статистического анализа. Методами анализа бинарного отклика являются как классический дискриминантный анализ, так и логистическая регрессия, которые применяются в различных областях медицины [19–21], в том числе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [22–24]. В настоящем исследовании построена модель, позволяющая прогнозировать снижение ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что при максимальном объеме поражения легочной ткани 70% и более в острый период COVID-19 риск снижения ОЕЛ в первые 3 мес. от начала COVID-19 значительно возрастает, что дает возможность предварительно до проведения бодиплетизмографии выделить группу пациентов с большой вероятностью нарушения вентиляции по рестриктивному типу с целью составления индивидуальных программ медицинской реабилитации.

Однако необходимо отметить, что в настоящем исследовании не зависимо от выбранного критерия НГН показателя ОЕЛ в группе пациентов, проходивших обследование в период более 180 дней от начала COVID-19, рестриктивный тип вентиляционных нарушений выявлен не был, что согласуется с данными Т.В. Костычевой и др. [25].

Следовательно, при прогнозировании нарушения вентиляции по рестриктивному типу созданную нами обучающую модель бинарного классификатора целесообразно дополнить пациентами, проходившими функциональное обследование системы дыхания в период более полугода

от начала COVID-19. Кроме того, немаловажным является включение дополнительных предикторов снижения ОЕЛ после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Возможно, это могут быть наличие конкретных рентгенологических признаков воспаления легочной ткани, таких как зоны консолидации, ретикулярные изменения и иные характерные признаки вирусного повреждения легочной ткани в дополнение к зонам матового стекла, которые характеризуют глубину повреждения [26] и наличие или отсутствие которых может впоследствии оказывать влияние на легочную вентиляцию.

В настоящем исследовании также было показано влияние критерия патологического отклонения показателя ОЕЛ на прогнозирование рестриктивного типа вентиляционных нарушений после перенесенного COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких. Так, чувствительность и специфичность полученных моделей отличались: специфичность была выше, в случае если за НГН ОЕЛ принималось фиксированное значение 80%долж., чувствительность была выше, если рассчитывалось индивидуальное значение НГН как разница между должным и 1,645SD.

Ограничения исследования

Во-первых, недостаточное количество наблюдений в период от 6 мес. до 1 года от начала COVID-19. Во-вторых, предложенная модель не является полноценной заменой бодиплетизмографии, т.к. не позволяет количественно оценить величину ОЕЛ, а лишь определяет бинарный сдвиг данного показателя (в норме или снижен).

ВЫВОДЫ

Для пациентов, перенесших COVID-19 с вирус-ассоциированным поражением легких и не имеющих бронхолегочных заболеваний в анамнезе, показано, что на величину общей емкости легких в постковидном периоде влияют объем поражения легочной ткани в острый период заболевания и временной интервал от начала COVID-19.

Риск нарушения вентиляции по рестриктивному типу в постковидном периоде значительно возрастает при объеме поражения легочной ткани в острый период COVID-19 70% и более.

Критерий патологического отклонения показателя общей емкости легких оказывает влияние на чувствительность и специфичность полученных моделей.



Поступила / Received 28.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024

Принята в печать / Accepted 23.09.2024

Список литературы / References

- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>.
- Савушкина ОИ, Муравьева ЕС, Авдеев СН, Кулагина ИЦ, Малашенко ММ, Зайцев АА. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(6):42–49. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49>.
- Savushkina OI, Muravieva ES, Avdeev SN, Kulagina ITs, Malashenko MM, Zaytsev AA. Analysis of Respiratory System Functional Parameters at Different Time Points after COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(6):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49>.
- Абдуллаева ГБ, Авдеев СН, Фоминых ЕВ, Гордина ГС, Мустафина МХ. Оценка отдаленных клиничко-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2023;33(4):461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
- Abdullaeva GB, Avdeev SN, Fominykh EV, Gordina GS, Mustafina MKh. Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):461–471. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>.
- Карчевская НА, Скоробогач ИМ, Черняк АВ, Мигунова ЕВ, Лещинская ОВ, Калманова ЕН и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.

- Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, Migunova EV, Leshchinskaya OV, Kalmanova EN et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(3):378–388. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>.
5. Faverio P, Paciocco G, Tassistro E, Rebora P, Rossi E, Monzani A et al. Two-year cardio-pulmonary follow-up after severe COVID-19: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2024;19(1):183–190. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03400-x>.
 6. Айсанов ЗР, Калманова ЕН, Каменева МЮ, Кирюхина ЛД, Лукина ОФ, Науменко ЖК и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 г. *Практическая пульмонология*. 2020;(1):104–107. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
Ajsanov ZR, Kalmanova EN, Kameneva MYu, Kirjuhina LD, Lukina OF, Naumenko ZhK et al. The Russian Respiratory Society guidelines for pulmonary function testing during the COVID-19 pandemic. Version 1.1, 19.05.2020. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2020;(1):104–107. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_1_2020_104.pdf.
 7. Каменева МЮ, Савушкина ОИ, Черняк АВ. Актуальные рекомендации по проведению легочных функциональных тестов в период пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(14):5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-14-5-8>.
Kameneva MYu, Savushkina OI, Cherniak AV. Current recommendations for pulmonary function testing during the COVID-19 pandemic. *Medical Alphabet*. 2020;1(14):5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-14-5-8>.
 8. Савушкина ОИ, Астанин ПА, Крюков ЕВ, Зайцев АА. Прогнозирование нарушения легочного газообмена в постковидном периоде с использованием методов машинного обучения. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(87):18–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-18-28>.
Savushkina OI, Astanin PA, Kryukov EV, Zaicev AA. Prediction of pulmonary gas exchange disorders in patients with long-term COVID-19 using machine learning methods. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(87):18–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-18-28>.
 9. Каменева МЮ, Черняк АВ, Айсанов ЗР, Авдеев СН, Бабак СЛ, Белевский АС 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. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, Avdeev SN, Babak SL, Belevskiy AS 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". *Pulmonologiya*. 2023;33(3):307–340. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
 10. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
 11. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>.
 12. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499054/>.
 13. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499053/>.
 14. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(6):1205–1209. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.6.1205>.
 15. Скэнлон ПД, Хайатт РЕ. *Интерпретация результатов легочных функциональных тестов*. М.: Гэотар-Медиа; 2023. 312 с. Режим доступа: <https://medlib.kuzdrav.ru/articles/26/9087>.
 16. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
 17. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>.
 18. Савушкина ОИ, Черняк АВ. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;(60):117–124. <https://doi.org/10.12737/20131>.
Savushkina OI, Chernyak AV. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical application. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;(60):117–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/20131>.
 19. Самойлова ЕВ, Фатова МА, Миндзаев ДР, Житарева ИВ, Насонова СН, Жиров ИВ и др. Решающее правило для стратификации больных хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):101–107. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-101-107>.
Samoilova EV, Fatova MA, Mindzaev DR, Zhitareva IV, Nasonova CN, Zhironov IV et al. Decision rule for stratification of patients with chronic heart failure of functional class II and III. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-101-107>.
 20. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022;75(1):25–36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>.
 21. Trebach J, Su MK. Biostatistics and Epidemiology for the Toxicologist: Rock the ROC Curve. *J Med Toxicol*. 2022;18(2):163–167. <https://doi.org/10.1007/s13181-022-00879-2>.
 22. Garrafa E, Vezzoli M, Ravanelli M, Farina D, Borghesi A, Calza S, Maroldi R. Early prediction of in-hospital death of COVID-19 patients: a machine-learning model based on age, blood analyses, and chest x-ray score. *Elife*. 2021;10:e70640. <https://doi.org/10.7554/eLife.70640>.
 23. Талько АВ, Невзорова ВА, Ермолицкая МЗ, Бондарева ЖВ. Возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(88):50–58. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-50-58>.
Talko AV, Nevzorova VA, Ermolitskaya MZ, Bondareva Zh V. The possibilities of data mining methods for assessing the outcomes of COVID-19 in patients with diseases of the blood system. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(88):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-50-58>.
 24. Qin W, Chen S, Zhang Y, Dong F, Zhang Z, Hu B et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2003677. <https://doi.org/10.1183/13993003.03677-2020>.
 25. Костычева ТВ, Першукова ТН, Бикейкин АВ. Отдаленные последствия вирусного поражения легких на фоне COVID-19 у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(2):44–49. Режим доступа: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d525534d494c4d45442d41525449434c452d363237333530>.
Kostycheva TV, Pershukova TN, Bikeikin AV. Long-term consequences of viral lung damage against the background of COVID-19 in military personnel. *Military Medical Journal*. 2024;345(2):44–49. (In Russ.) Available at: <https://medj.rucml.ru/journal/45562d525534d494c4d45442d41525449434c452d363237333530>.
 26. Тюрин ИЕ, Струтынская АД. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020;30(5):658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>.
Tyurin IE, Strutynskaya AD. Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data). *Pulmonologiya*. 2020;30(5):658–670. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – О.И. Савушкина

Написание текста – О.И. Савушкина, Е.С. Муравьева

Сбор и обработка материала – О.И. Савушкина, Е.С. Муравьева

Обзор литературы – О.И. Савушкина, Г.В. Неклюдова, А.А. Зайцев

Статистическая обработка и анализ материала – Е.С. Муравьева, О.И. Савушкина

Редактирование – С.Н. Авдеев, Г.В. Неклюдова, А.А. Зайцев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Е.В. Крюков

Contribution of authors:*Study concept and design* – Olga I. Savushkina*Text development* – Olga I. Savushkina, Elena S. Muravyeva*Collection and processing of material* – Olga I. Savushkina, Elena S. Muravyeva,*Literature review* – Olga I. Savushkina, Galina V. Nekludova, Andrey A. Zaitsev*Material analysis* – Elena S. Muravyeva, Olga I. Savushkina*Editing* – Sergey N. Avdeev, Galina V. Nekludova, Andrey A. Zaitsev*Approval of the final version of the article* – Sergey N. Avdeev, Evgeniy V. Kryukov**Информация об авторах:**

Савушкина Ольга Игоревна, к.б.н., заведующий отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; olga-savushkina@yandex.ru

Муравьева Елена Степановна, к.б.н., доцент кафедры биоинформатики медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5442-6937>; esmuraviova@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Зайцев Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaitsev@yandex.ru

Неклудова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru

Information about the authors:

Olga I. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Senior Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; olga-savushkina@yandex.ru

Elena S. Muravyeva, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Bioinformatics Department, Medical Biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5442-6937>; esmuraviova@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, General Medicine Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Andrey A. Zaitsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; a-zaitsev@yandex.ru

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Evgeniy V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; evgeniy.md@mail.ru

Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной терапии и неинвазивной вентиляции легких

Г.С. Нуралиева^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, А.Е. Шмидт¹, А.И. Ярошецкий¹, Г.В. Неклюдова^{1,2}, В.В. Гайнитдинова¹, Н.А. Царева^{1,2}, З.М. Мерджоева¹, С.Ю. Чикина¹, Н.В. Трушенко^{1,2}, И.С. Авдеев¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Введение. Одним из недостаточно изученных методов терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является терапия подогретой гелий-кислородной смесью. Благодаря своим физико-химическим свойствам, гелий демонстрирует высокую эффективность в лечении различных заболеваний пульмонологического профиля.

Цель. Изучить влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием ОРДС.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 58 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции и ОРДС, разделенные на группу НВЛ + t-He/O₂ (n = 30) и группу контроля НВЛ + O₂ (n = 28). Пациенты группы НВЛ + t-He/O₂, кроме стандартного лечения согласно клиническим рекомендациям, получали неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) и терапию подогретой гелий-кислородной смесью. В основной группе ингаляции проходили ежедневно по 60 мин в сутки в течение 5 дней.

Результаты. На фоне терапии подогретой гелий-кислородной смесью наблюдался более интенсивный прирост уровня лимфоцитов: $1,39 (1,09 - 1,66) \times 10^9/\text{л}$ в группе НВЛ+t-He/O₂ против $1,02 (0,78 - 1,40) \times 10^9/\text{л}$ (p = 0,02). Также в результате лечения наблюдалось достоверное снижение ЧДД, D-димера и СРБ в исследуемой группе: уровень ЧДД (21 (20–22)/мин против 22,5 (21–24)/мин, p = 0,003), D-димер (0,44 (0,29–0,60) FEU нг/мл против 0,79 (0,42–1,34) FEU нг/мл, p = 0,02) и СРБ (1,1 (0,7–3,1) мг/л против 16,6 (8,5–29,5) мг/л, p = 0,03) соответственно. Аналогично в группе НВЛ+t-He/O₂ отмечено повышение уровня PaO₂ и индекса оксигенации. Помимо этого, в группе НВЛ+t-He/O₂ стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем (p = 0,05).

Выводы. Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС, на фоне стандартной терапии и НВЛ показало свою безопасность и эффективность: отмечено уменьшение интенсивности воспаления, улучшение оксигенации крови пациентов и сокращение потребности в проведении респираторной поддержки.

Ключевые слова: подогретая гелий-кислородная смесь, коронавирусная инфекция, неинвазивная вентиляция легких, антибактериальный эффект, противовирусный эффект, ОРДС

Для цитирования: Нуралиева ГС, Шмидт АЕ, Ярошецкий АИ, Неклюдова ГВ, Гайнитдинова ВВ, Царева НА, Мерджоева ЗМ, Чикина СЮ, Трушенко НВ, Авдеев ИС, Авдеев СН. Применение подогретой гелий-кислородной смеси у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом на фоне стандартной терапии и неинвазивной вентиляции легких. *Медицинский совет*. 2024;18(20):132–146. <https://doi.org/10.21518/ms2024-458>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19 and ARDS against the background of standard therapy and noninvasive ventilation

Galiya S. Nuralieva^{1,2}✉, galia32@yandex.ru, Anna E. Shmidt¹, Andrey I. Yaroshetskiy¹, Galina V. Nekludova^{1,2}, Viliya V. Gaynitdinova¹, Natalya A. Tsareva^{1,2}, Zamira M. Merzhoeva¹, Svetlana Yu. Chikina¹, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Ivan S. Avdeev¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Introduction. One of the insufficiently studied methods of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) therapy is therapy with a heated helium-oxygen mixture. Due to physico-chemical properties, helium demonstrates high efficiency in the treatment of various diseases of the pulmonological profile.

Aim. To study the effect of a heated helium-oxygen mixture on the course of a severe form of COVID-19 occurring with the development of ARDS.

Materials and methods. The study involved 58 patients with severe and extremely severe coronavirus infection and ARDS, divided into the NVL + t-He/O₂ group (n = 30) and the NVL+O₂ control group (n = 28). In addition to standard treatment, patients of the NVL + t-He/O₂ group received noninvasive ventilation (NVL) and therapy with a heated helium-oxygen mixture, according to clinical recommendations. In the main group, inhalations took place daily for 60 minutes per day for 5 days.

Results. Against the background of therapy with a heated helium-oxygen mixture, a more intense increase in the level of lymphocytes was observed: $1.39 (1.09-1.66) \times 10^9/\text{l}$ in the NVL + t-He/O₂ group versus $1.02 (0.78-1.40) \times 10^9/\text{l}$ (p = 0.02). Also, as a result of treatment, there was a significant decrease in RR, D-dimer and CRP in the study group: the level of RR (21 (20-22)/minute versus 22.5 (21-24)/minute, p = 0.003), D-dimer (0.44 (0.29-0.60) FEU ng/ml versus 0.79 (0.42-1.34) FEU ng/ml, p = 0.02) and CRP (1.1 (0.7-3.1) mg/l versus 16.6 (8.5-29.5) mg/l, p = 0.03), respectively. Similarly to the NVL + t-He/O₂ group, an increase in the level of PaO₂ and the oxygenation index was noted. In addition, there were significantly fewer patients with grade III and IV lung damage in the NVL + t-He/O₂ group compared with the control (p = 0.05).

Conclusion. The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19, occurring with the development of ARDS, against the background of standard therapy and NIV has shown its safety and effectiveness: there was a decrease in the intensity of inflammation, improved oxygenation and a reduction in the need for respiratory support.

Keywords: heated helium-oxygen mixture, coronavirus infection, noninvasive ventilation, antibacterial effect, antiviral effect, ARDS

For citation: Nuralieva GS, Shmidt AE, Yaroshetskiy AI, Nekludova GV, Gaynitdinova VV, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Chikina SYu, Trushenko NV, Avdeev IS, Avdeev SN. The use of a heated helium-oxygen mixture in patients with severe COVID-19 and ARDS against the background of standard therapy and noninvasive ventilation. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(20):132-146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-458>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема возникновения тяжелых осложнений COVID-19 делает важными поиск и разработки новых методов лечения, которые расширяют диапазон возможностей их современной терапии и профилактики. Одним из современных методов респираторной поддержки является ингаляционная терапия подогретой гелий-кислородной смесью.

Гелий – самый легкий из благородных газов без запаха, невзрывоопасный и биологически инертный, он в восемь раз менее плотный, чем кислород, а клинически доступная гелий-кислородная смесь в три раза менее плотная, чем воздух. Эта уменьшенная плотность газа приводит к снижению числа Рейнольдса (отношение сил инерции, действующих в потоке, к силам вязкости) и, таким образом, возвращению к ламинарному потоку. За счет увеличения ламинарного потока повышается эффективность дыхания [1, 2]. К тому же гелий обладает такими свойствами, как высокая диффузионная способность, теплоемкость, теплопроводность [3].

Кроме того, подогретая гелий-кислородная смесь улучшает респираторную доставку лекарств за счет увеличения отложения распыляемых лекарств в дистальных дыхательных путях [4, 5], что также можно объяснить улучшенным ламинарным потоком при гелиевой вентиляции и уменьшением аэрозольного воздействия в верхних дыхательных путях, что приводит к более равномерному и периферическому осаждению [6].

Впервые предложение использовать подогретую гелий-кислородную смесь в качестве лечебного газа сделал в 1934 г. Алан Барах. Поскольку гелий/кислородная смесь (79/21) имеет вес, равный одной трети по сравнению с воздухом, Барах предложил использовать его для улучшения потока кислорода у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей и обострением астмы [7].

Позднее в исследованиях было показано, что гелий-кислородная смесь эффективна при лечении тяжелой бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхолита, бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза, бронхоальвеолита, постэкстубационных патологий и отека глотки [8]. M.D. Frazier et al. показали, что подогретая гелий-кислородная смесь обеспечивает значительное клиническое улучшение при остром воспалении верхних дыхательных путей. Подогретая гелий-кислородная смесь, снижая сопротивление дыхательных путей, легче достигает альвеол. Таким образом, данная терапия позволяет купировать респираторный дистресс у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей, включая круп и постэкстубационный отек [9].

В ряде исследований установлено, что ингаляции подогретой гелий-кислородной смесью приводят к разрешению ацидоза и гиперкапнии у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы, сопровождающимися развитием респираторного ацидоза. В исследовании J.E. Kass et al. было установлено статистически значимое снижение средних значений PaCO₂ (с 57,9 до 47,5 мм рт. ст. (p < 0,005))

в сочетании с увеличением показателя pH артериальной крови (с 7,23 до 7,32 ($p < 0,001$)) у всех пациентов с тяжелым обострением бронхиальной астмы и развитием респираторного ацидоза [10]. Аналогичные данные показали Е.Н. Gluck et al., причем каких-либо неблагоприятных событий, ассоциированных с ингаляциями подогретой гелий-кислородной смесью, зарегистрировано не было [11].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подогретая гелий-кислородная смесь увеличивает продолжительность физических упражнений, которые могут быть выполнены, увеличивая известные преимущества комплексной программы легочной реабилитации [12]. Также, снижая сопротивление потоку в дыхательных путях, подогретая гелий-кислородная смесь уменьшает работу дыхания при спонтанной и неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением, обеспечивает оптимальное взаимодействие пациента и аппарата ИВЛ, уменьшает деструктивные гемодинамические эффекты [13, 14].

Таким образом, терапия подогретой гелий-кислородной смесью может быть использована у пациентов с дыхательной недостаточностью различного генеза, причем ее назначение рекомендовано произвести в наиболее ранние сроки [15].

В связи с вышеизложенным актуальным представляется использование подогретой гелий-кислородной смеси для лечения коронавирусной инфекции и ее осложнений [3]. Вместе с тем влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), не изучено и представляется достаточно сложным и требует дополнительных исследований.

Цель – изучить влияние подогретой гелий-кислородной смеси на течение тяжелой формы COVID-19, протекающей с развитием ОРДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены взрослые пациенты ($n = 58$) с тяжелым и крайне тяжелым COVID-ассоциированным (КТ 3–4-й степени) поражением легких и ОРДС. Пациенты находились на лечении в COVID-госпитале на базе Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета.

Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом ПЦР) и/или клинко-рентгенологически (наличие характерных клинических и КТ-признаков вирусного поражения легких). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Минздрава России, версия 9–14, 2020–2021 гг.).

Критериями включения в исследования были: клинические проявления, характерные для тяжелой и крайне тяжелой формы COVID-19, частота дыхательных движений (ЧДД) > 30 /мин, изменения на КТ, типичные для вирусного поражения (объемом $\geq 50\%$; КТ 3–4-й степени)

или ОРДС, насыщение крови кислородом ($SpO_2 \leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., нестабильная гемодинамика, ОРДС.

Критерии исключения из исследования: $SpO_2 \leq 80\%$, несоответствие критериям включения, неспособность соблюдения пациентом условий протокола, отказ пациента от исследования.

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела, симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, анализ газового состава артериальной крови) и инструментального (компьютерная томография органов грудной клетки) исследований.

Для оценки питательного статуса пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки одышки и утомляемости использовалась модифицированная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) Борга (0–10). Индекс ROX определяли как отношение SpO_2/FiO_2 .

Компьютерная томография легких проводилась на спиральном компьютерном томографе Aquillion TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, толщина среза – 1 мм, pitch – 1,5) при поступлении и через 10 дней от начала лечения.

Количественное определение СРБ в сыворотке крови определяли латексным иммунотурбидиметрическим методом (анализатор Beckman Coulter серии AU с использованием реагентов CRP Latex, Россия) в 1, 3 и 7-й дни наблюдения. Фибриноген определялся в плазме крови (анализатор АСК 2-01 – «Астра» с использованием наборов НПО «Ренам»), D-димеры определяли методом микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия) с использованием наборов Редимер-латекс тест НПО «Ренам».

Газовый состав артериальной крови определялся методом оптической флуоресценции и фотометрии на анализаторе OPTI CCA-TS ежедневно.

Всего в исследовании участвовало 58 человек, которые случайным образом были разделены на две группы исследования: группа НВЛ + t-He/O₂ ($n = 30$) и группа контроля НВЛ + O₂ ($n = 28$). Возраст пациентов составлял 63 (57–70) года в группе НВЛ + t-He/O₂ и 62 (56–69) года – в группе контроля, $p = 0,25$, из них было 40 мужчин и 18 женщин (19/11 мужчин и женщин соответственно в группе НВЛ + t-He/O₂ и 21/7 – в группе контроля, $p = 0,34$). Длительность заболевания на момент включения в исследование была 8 (6–8) дней – 8 (7–8) дней в группе НВЛ + t-He/O₂ и 8 (6–9) дней в группе контроля, $p = 0,90$.

Пациенты группы НВЛ + t-He/O₂, кроме стандартного лечения согласно Временным клиническим рекомендациям МЗ РФ, получали неинвазивную респираторную поддержку (НВЛ) и терапию t-He/O₂.

Пациенты группа НВЛ + O₂ получали стандартную медикаментозную терапию (Временные клинические рекомендации МЗ РФ), неинвазивную респираторную поддержку (НВЛ) и малопоточную кислородотерапию (O₂ 5–10 л/мин).

Терапия термической газовой смесью He/O₂ выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, код медицинского изделия: 944460

(ТУ 9444-001 0116489960- 2915)) через порт кислорода и порт гелия, куда подавались кислород и гелий соответственно. Кислород поступал из централизованной стационарной кислородной разводки, медицинский гелий марки А (99,995%, ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, «НИИ КМ», Россия) – из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм через регулятор давления на 15 атм (GCE, Китай). В аппарате происходило смешивание двух газов (гелия и кислорода) в соответствии с заданной концентрацией. Затем смесь He и O₂ через дыхательный фильтр Inter-Guard™ (Intersurgical Ltd, Великобритания) и шланг Flextube (Intersurgical Ltd, Великобритания) подавалась в термистор аппарата «Гелиокс-Экстрим», к которому были подсоединены клапан выдоха (Intersurgical Ltd, Великобритания) и лицевая анестезиологическая маска QuadraLite (Intersurgical Ltd, Великобритания). Ингаляции проходили ежедневно по 60 мин в сутки в течение 5 дней. Длительность однократной ингаляции – не менее 7–10 мин в зависимости от комплаенса пациента к проводимой терапии и степени усталости дыхательной мускулатуры.

Статистика

Проверка нормальности распределения признаков проводилась критерием Шапиро – Уилка. В результате были выявлены значительные отклонения распределения признаков от нормального. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом – Med(Q1–Q3). Дельта изменений показателя рассчитывалась как разница между значениями после лечения и исходными значениями, описательная статистика представлена медианой и ее 95%-ным доверительным интервалом. Анализ двух групп по количественному показателю проводился с помощью критерия Манна – Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона – для связанных.

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнения двух групп по качественным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 -квадрат (точным критерием Фишера в случае наличия частот менее 5%). Для связанных выборок (до – после лечения) применялся точный тест МакНемара – Баукера.

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчеты и графические построения производились с использованием программы GraphPad Prism (v.9.3.0 лицензия GPS-1963924) и статистической среды R aa (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании участвовало 58 человек, из них 30 человек в группе НВЛ + t-He/O₂ и 28 – в группе НВЛ + O₂ (группа контроля). На момент включения в исследование возраст пациентов составлял 63 (57–70) года (66 (58–71) лет в группе НВЛ + t-He/O₂ и 62 (56–69) года в группе контроля, $p = 0,25$), из них было 40 мужчин и 18 женщин (19/11 мужчин и женщин соответственно в группе НВЛ + t-He/O₂ и 21/7 – в группе

контроля, $p = 0,34$), медиана ИМТ составляла 30 (28–34) кг/м² (30 (29–34) кг/м² в группе НВЛ + t-He/O₂ и 30 (28–34) кг/м² – в группе контроля, $p = 0,71$), длительность заболевания на момент включения в исследование была 8 (6–8) дней – 8 (7–8) дней в группе НВЛ + t-He/O₂ и 8 (6–9) дней в группе контроля, $p = 0,90$).

Терапию t-He/O₂ переносили удовлетворительно, нежелательных явлений зафиксировано не было ни в одном случае.

Динамика (до и после лечения) отдельных клинико-лабораторных показателей в группах исследования приведена в *табл. 1*.

Все рассматриваемые клинико-лабораторные показатели исходно были сопоставимы в группе НВЛ + t-He/O₂ и группе контроля. Абсолютное число лейкоцитов оставалось стабильным на протяжении всего периода лечения в обеих группах исследования, между группами различий также не было выявлено ($p = 0,11$ – до лечения, $p = 0,29$ – после лечения). Показатель ЧСС (Heart rate) статистически значимо снизился после лечения относительно исходного уровня, данное изменение было характерно для обеих групп исследования, после лечения статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,38$). Медиана баллов по шкале ВАШ также исходно была сопоставима в группах исследования ($p = 0,89$), после лечения наблюдалось снижение баллов относительно исходных значений в обеих группах исследования, различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,57$).

Остальные рассматриваемые показатели имели схожую динамику в группах исследования, но интенсивность изменений статистически значимо зависла от применяемой терапии. Наблюдался рост абсолютного числа лимфоцитов в обеих группах лечения, но дельта изменений (разница между значениями после лечения и исходными) была статистически значимо выше в группе НВЛ + t-He/O₂: $+0,52$ [от $+0,27$ до $+0,86$] $\times 10^9/\text{л}$ против $+0,30$ [от $-0,13$ до $+0,51$] $\times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$) (*рис. 1*). В результате более интенсивного прироста уровень лимфоцитов в группе НВЛ + t-He/O₂ после лечения стал статистически значимо выше контрольных значений: $1,39$ ($1,09$ – $1,66$) $\times 10^9/\text{л}$ против $1,02$ ($0,78$ – $1,40$) $\times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$).

В результате лечения наблюдалось статистически значимое снижение таких показателей, как ЧДД, D-димер и СРБ. Относительно исходных значений снижение было статистически значимым в обеих группах исследования, но более интенсивное снижение было характерно для группы НВЛ + t-He/O₂. Так, ЧДД в группе контроля снизилось на -2 [от -3 до $+1$] вдоха в минуту (с 24 (22 – 25) до $22,5$ (21 – 24), $p < 0,001$), а в группе НВЛ + t-He/O₂ на -3 [от -4 до -1] вдоха в минуту (с 24 (22 – 25) до 21 (20 – 22), $p < 0,001$), различия дельты статистически значимы ($p = 0,004$) (*рис. 2*). Уровень D-димера в группе НВЛ + t-He/O₂ снизился на $-0,53$ [от $-0,81$ до $-0,24$] FEU нг/мл (с $0,92$ ($0,66$ – $1,27$) до $0,44$ ($0,29$ – $0,60$), $p < 0,001$), а в группе контроля – на $-0,18$ [от $-0,46$ до $-0,01$] FEU нг/мл (с $1,06$ ($0,66$ – $1,45$) до $0,79$ ($0,42$ – $1,34$), $p = 0,02$), различия

дельты изменения статистически значимы ($p = 0,01$) (рис. 3). Снижение СРБ относительно исходного уровня в группе контроля составило -37,3 [от -82,1 до -16,8] мг/л (с 64,1(32,1–103,0) до 16,6 (8,5–29,5), $p < 0,001$), а в группе НВЛ + t-He/O₂ – -67,7 [от -90,0 до -38,7] мг/л (с 72,5 (38,9–94,7) до 1,1 (0,7–3,1)), различия дельты статистически значимы ($p = 0,03$) (рис. 4). В результате описанных изменений после лечения в группе НВЛ + t-He/O₂, по сравнению с группой контроля, отмечался статистически значимо более низкий уровень ЧДД (21 (20–22)/мин против 22,5 (21–24)/мин, $p = 0,003$), D-димера – (0,44 (0,29–0,60) FEU нг/мл против 0,79 (0,42–1,34) FEU нг/мл, $p = 0,02$) и СРБ (1,1 (0,7–3,1) мг/л против 16,6 (8,5–29,5) мг/л, $p = 0,03$).

Уровень ЛДГ в результате лечения также снижался в обеих группах исследования (рис. 5). Но если в группе контроля снижение было статистически незначимым ($p = 0,17$), то в группе НВЛ + t-He/O₂ уровень ЛДГ снизился на -190,0 [от -445,5 до -58,5] Ед/л (с 513,0 (389,3–761,4) до 329,8 (270,3–424,0), $p < 0,001$) и стал

ниже контрольных значений (329,8 (270,3–424,0) Ед/л против 396,5 (285,8–629,5) Ед/л, $p = 0,04$) (рис. 5).

Далее, были проанализированы отдельные показатели газов крови (табл. 2).

Динамика показателей FiO₂, PaCO₂ и pH статистически значимо не различалась в зависимости от метода лечения. Уровень FiO₂ и PaCO₂ исходно между группами исследования статистически значимо не различался ($p = 0,32$ – для FiO₂ и $p = 0,78$ – для PaCO₂), после лечения показатели снизились в обеих группах относительно исходных значений, но между группами статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,74$ – для FiO₂ и $p = 0,97$ – для PaCO₂). Показатель pH статистически значимо не различался между группами исследования ни до лечения ($p = 0,31$), ни после ($p = 0,09$), динамика показателя характеризуется статистически значимым ростом относительно исходных значений в обеих группах.

Независимо от группы лечения наблюдался статистически значимый рост показателей SpO₂, PaO₂, PaO₂/FiO₂ и ROX относительно исходного уровня. Но стоит отметить,

- **Таблица 1.** Динамика клинико-лабораторных показателей в группах исследования
- **Table 1.** Changes in clinical and laboratory test results in the study groups

Показатели в динамике	НВЛ + t-He/O ₂ , (n = 30)	НВЛ + O ₂ , (n = 28)	Между группами (p ¹)
Heart rate (ЧСС), мин ⁻¹			
Исходно	79 (72–85)	79 (72–88)	$p = 0,82$
После лечения	72 (65–81)	76 (67–81)	$p = 0,38$
Дельта	-3 [от -15 до +3]	-5 [от -12 до +1]	$p = 0,99$
Изменение (p)	$p = 0,04$	$p = 0,04$	
RR (ЧДД), мин ⁻¹			
Исходно	24 (22–25)	24 (22–25)	$p = 0,67$
После лечения	21 (20–22)	22,5 (21–24)	$p = 0,003$
Дельта	-3 [от -4 до -1]	-2 [от -3 до +1]	$p = 0,004$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p = 0,005$	
Шкала ВАШ, баллы			
Исходно	7 (4–8)	7 (3–8)	$p = 0,89$
После лечения	3 (2–4)	4 (3–5)	$p = 0,57$
Дельта	-2 [от -2 до -1]	-1 [от -2 до -1]	$p = 0,28$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л			
Исходно	8,7 (6,6–13,3)	7,6 (5,8–9,1)	$p = 0,11$
После лечения	8,9 (7,3–11,8)	8,3 (6,3–11,7)	$p = 0,40$
Дельта	+0,1 [от -3,9 до +4,7]	+1,3 [от -2,3 до +5,8]	$p = 0,29$
Изменение (p ²)	$p = 0,81$	$p = 0,23$	

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, дельта представлена как медиана и 95% ДИ. ¹Применялся критерий Манна – Уитни. ²Применялся критерий Вилкоксона.

Показатели в динамике	НВЛ + t-He/O ₂ , (n = 30)	НВЛ + O ₂ , (n = 28)	Между группами (p ¹)
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л			
Исходно	0,75 (0,61–0,90)	0,70 (0,60–1,25)	$p = 0,88$
После лечения	1,39 (1,09–1,66)	1,02 (0,78–1,40)	$p = 0,04$
Дельта	+0,52 [от +0,27 до +0,86]	+0,30 [от -0,13 до +0,51]	$p = 0,02$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p = 0,05$	
D-димер, FEU нг/мл			
Исходно	0,92 (0,66–1,27)	1,06 (0,66–1,45)	$p = 0,62$
После лечения	0,44 (0,29–0,60)	0,79 (0,42–1,34)	$p = 0,02$
Дельта	-0,53 [от -0,81 до -0,24]	-0,18 [от -0,46 до -0,01]	$p = 0,01$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p = 0,02$	-
СРБ, мг/л			
Исходно	72,5 (38,9–94,7)	64,1 (32,1–103,0)	$p = 0,60$
После лечения	1,1 (0,7–3,1)	16,6 (8,5–29,5)	$p < 0,001$
Дельта	-67,7 [от -90,0 до -38,7]	-37,3 [от -82,1 до -16,8]	$p = 0,03$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
ЛДГ, Ед/л			
Исходно	513,0 (389,3–761,4)	522,0 (333,3–637,5)	$p = 0,24$
После лечения	329,8 (270,3–424,0)	396,5 (285,8–629,5)	$p = 0,04$
Дельта	-190,0 [от -445,5 до -58,5]	-124,5 [от -232,0 до +81,5]	$p = 0,01$
Изменение (p)	$p < 0,001$	$p = 0,17$	

● **Таблица 2.** Динамика показателей газов крови в группах исследования

● **Table 2.** Trends in changes in blood gas levels in the study groups

Показатели в динамике	НВЛ + HeO ₂	НВЛ + O ₂	Между группами (p ¹)
SpO ₂ , %			
Исходно	87 (85–89)	88 (85–93)	p = 0,19
После лечения	93 (92–95)	92 (87–95)	p = 0,05
Дельта	+6 [от +4 до +8]	+3 [от +0 до +5]	p < 0,001
Изменение (p)	p < 0,001	P = 0,01	
pH			
Исходно	7,27 (7,24–7,29)	7,27 (7,24–7,28)	p = 0,31
После лечения	7,36 (7,34–7,37)	7,34 (7,31–7,36)	p = 0,09
Дельта	+0,08 [от +0,06 до +0,11]	+0,07 [от +0,06 до +0,10]	p = 0,61
Изменение (p)	p < 0,001	p < 0,001	
PaO ₂ , mmHg			
Исходно	52 (45–67)	56 (49–75)	p = 0,23
После лечения	83 (73–102)	72 (56–87)	p = 0,04
Дельта	+31 [от +10 до +49]	+11 [от +1 до +25]	p = 0,007
Изменение (p)	p < 0,001	p = 0,01	-
PaCO ₂ , mmHg			
Исходно	38 (35–41)	38 (33–43)	p = 0,78
После лечения	36 (32–39)	36 (33–39)	p = 0,97
Дельта	-2 [от -6 до 0]	-5 [от -7 до +3]	p = 0,74
Изменение (p)	p = 0,01	p = 0,05	

Примечание: Переменные представлены как медиана и интерквартильный размах, дельта представлена как медиана и 95% ДИ. ¹ Применялся критерий Манна – Уитни. ² Применялся критерий Вилкоксона.

что интенсивность роста рассматриваемых показателей статистически значимо зависела от применяемого метода лечения (НВЛ + t-He/O₂ или НВЛ + O₂), а именно в группе НВЛ + t-He/O₂ медиана изменений относительно исходного уровня была выше, чем в группе НВЛ + O₂. Исходно уровень сатурации между группами лечения статистически значимо не различался (p = 0,19), после лечения показатель вырос на +6 [от +4 до +8]% (с 87 (85–89)% до 93 (92–95)%, p < 0,001) в группе НВЛ + t-He/O₂ против +3 [от +0 до +5]% (с 88 (85–93) до 92 (87–95)), p = 0,01) – в группе контроля (p < 0,001 между группами для медиан изменений), в результате чего после лечения уровень SpO₂ стал выше в группе НВЛ + t-He/O₂ по сравнению с группой контроля (93 (92–95)% против 92 (87–95)%, p = 0,05) (рис. 6).

Уровень PaO₂ в группе НВЛ + t-He/O₂ после лечения вырос относительно исходных значений на +31 [от +10 до +49] mmHg (с 52 (45–67) до 83 (73–102), p < 0,001), а в группе контроля на +11 [от +1 до +25] mmHg (с 56 (49–75) до 72 (56–87)), p = 0,01, различия дельты статистически значимы (p = 0,007) (рис. 7). После лечения

Показатели в динамике	НВЛ + HeO ₂	НВЛ + O ₂	Между группами (p ¹)
FiO ₂ , %			
Исходно	31 (21–50)	40 (21–50)	p = 0,32
После лечения	21 (21–34)	21 (21–21)	p = 0,74
Дельта	-7 [от -22 до 0]	-9 [от -29 до 0]	p = 0,46
Изменение (p ²)	p = 0,003	p = 0,005	
PaO ₂ /FiO ₂			
Исходно	175,3 (136,1–210,1)	167,4 (102,2–266,7)	p = 0,34
После лечения	378,6 (307,6–484,6)	309,5 (219,0–376,2)	p = 0,01
Дельта	+202,1 [от +145,7 до +274,1]	+102,4 [от +11,9 до +178,4]	p < 0,001
Изменение (p)	p < 0,001	p < 0,001	
ROX			
Исходно	10,0 (7,3–17,4)	9,7 (6,8–18,6)	p = 0,98
После лечения	20,4 (12,8–22,6)	18,0 (11,0–19,9)	p = 0,01
Дельта	+7,0 [от +3,5 до +12,6]	+4,0 [от -0,5 до +10,5]	p = 0,05
Изменение (p)	p < 0,001	p = 0,02	

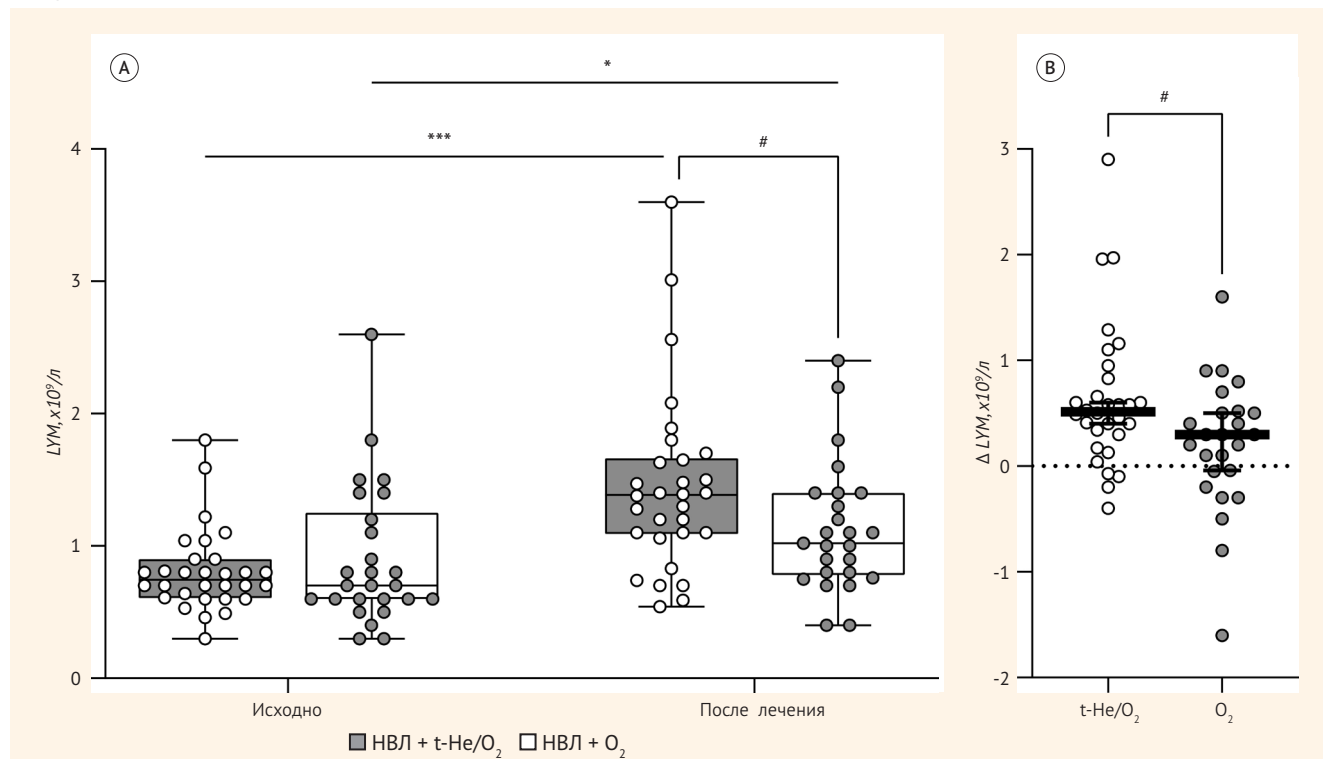
исходно сопоставимый в группах исследования уровень PaO₂ (p = 0,23) стал статистически значимо выше в группе НВЛ + t-He/O₂: 83 (73–102) mmHg против 72 (56–87) mmHg (p = 0,04).

Прирост индекса оксигенации после лечения относительно исходных значений в группе НВЛ + t-He/O₂ составил +202,1 [от +145,7 до +274,1] пунктов (с 175,3 (136,1–210,1) до 378,6 (307,6–484,6), p < 0,001), а в группе контроля – +102,4 [от +11,9 до +178,4] пунктов (с 167,4 (102,2–266,7) до 309,5 (219,0–376,2), p < 0,001), различия медианы изменений (дельты) между группами статистически значимы (p < 0,001), после лечения индекс оксигенации статистически значимо стал выше в группе НВЛ + t-He/O₂ (378,6 (307,6–484,6) против 309,5 (219,0–376,2), p = 0,01) (рис. 8).

Аналогичная динамика наблюдалась и для индекса ROX: более интенсивный прирост в группе НВЛ + t-He/O₂ (на +7,0 [от +3,5 до +12,6] пунктов против +4,0 [от -0,5 до +10,5] пунктов в группе контроля, p = 0,05), в результате которого после лечения значения показателей стали статистически значимо выше в группе

● **Рисунок 1.** Абсолютное число лимфоцитов в группах исследования

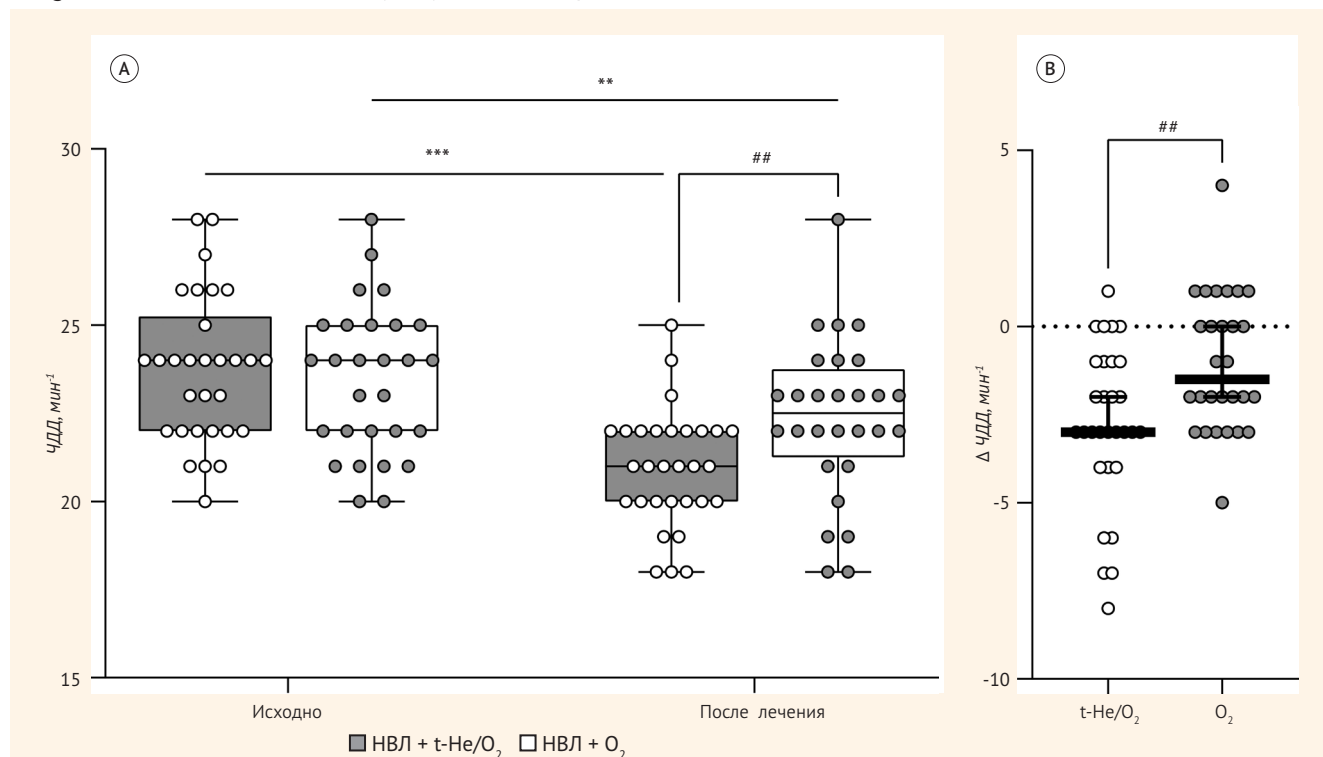
● **Figure 1.** Absolute lymphocyte counts in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $\#p \leq 0,05$, $\#\#p < 0,01$, $\#\#\#p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 2.** Частота дыхательных движений (ЧДД) в группах исследования

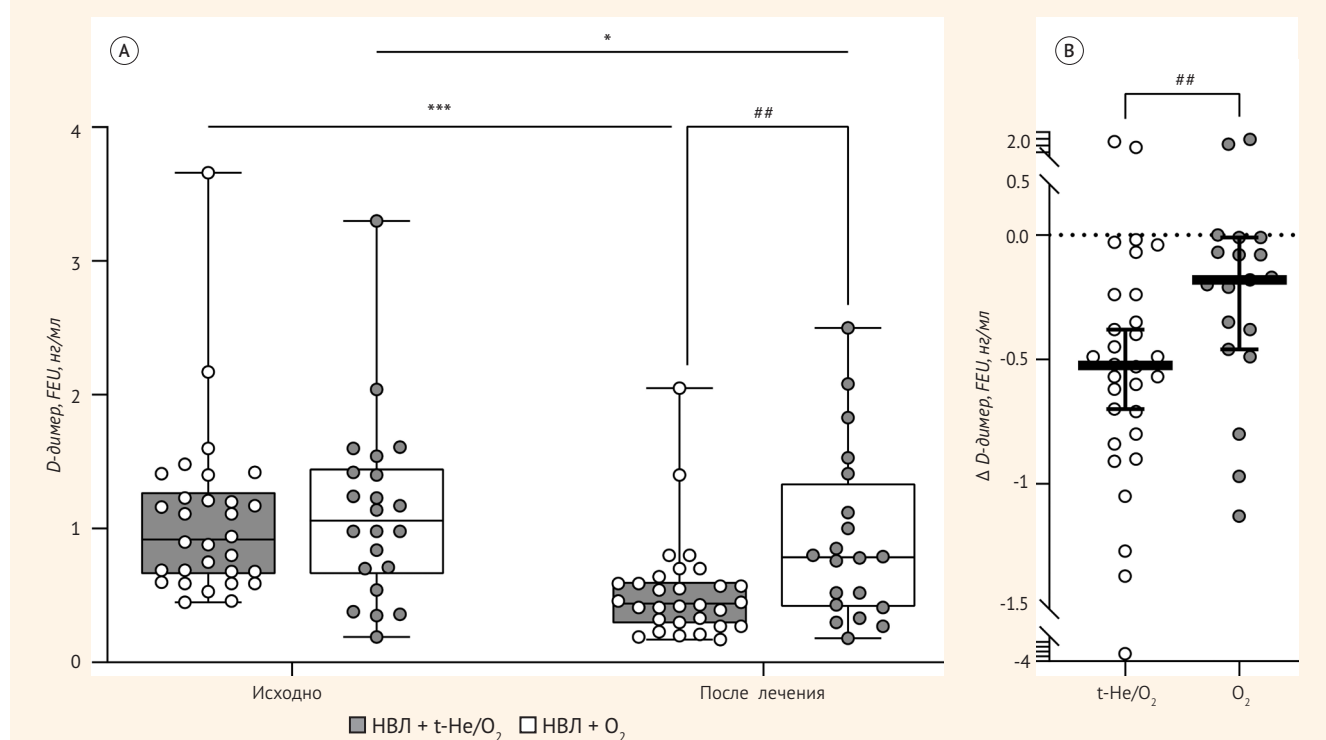
● **Figure 2.** Respirations per minute (RPM) in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $\#p \leq 0,05$, $\#\#p < 0,01$, $\#\#\#p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 3.** Уровень D-димера в группах исследования

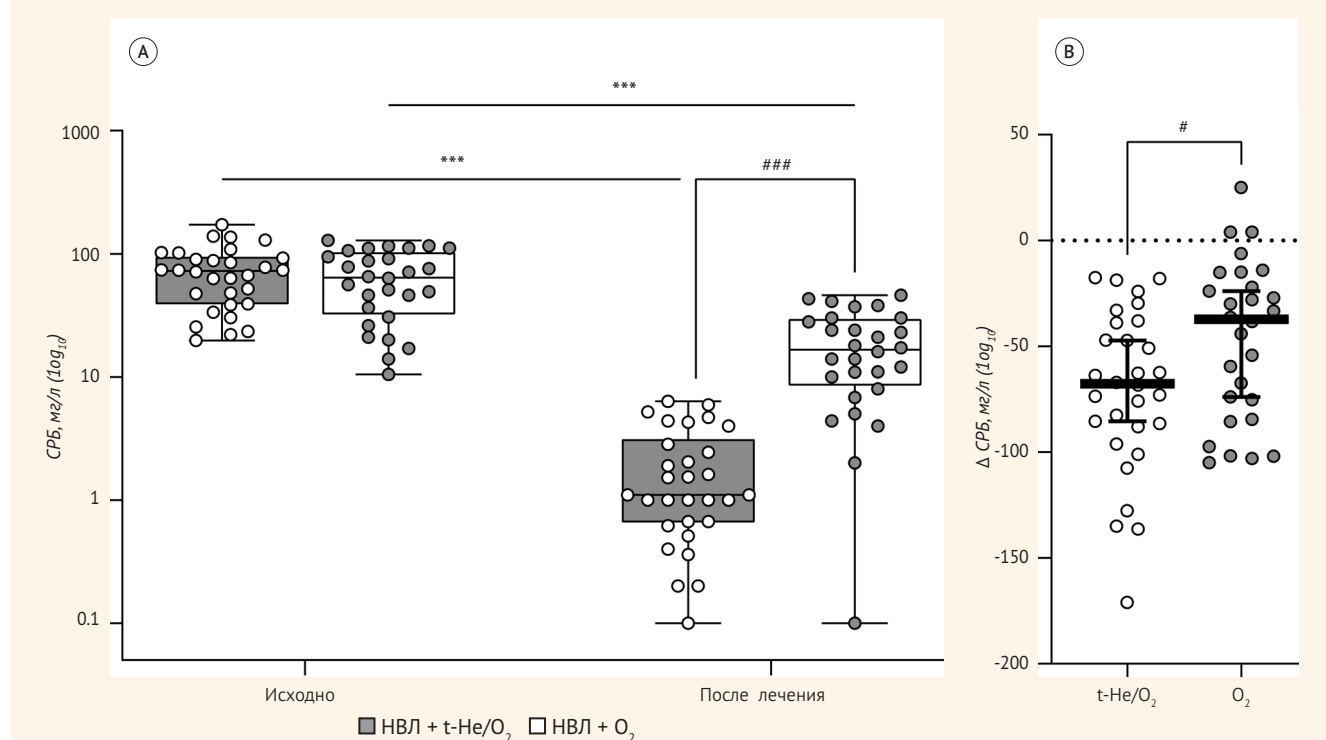
● **Figure 3.** D-dimer levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $^{\#}p \leq 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 4.** Уровень С-реактивного белка (СРБ) в группах исследования

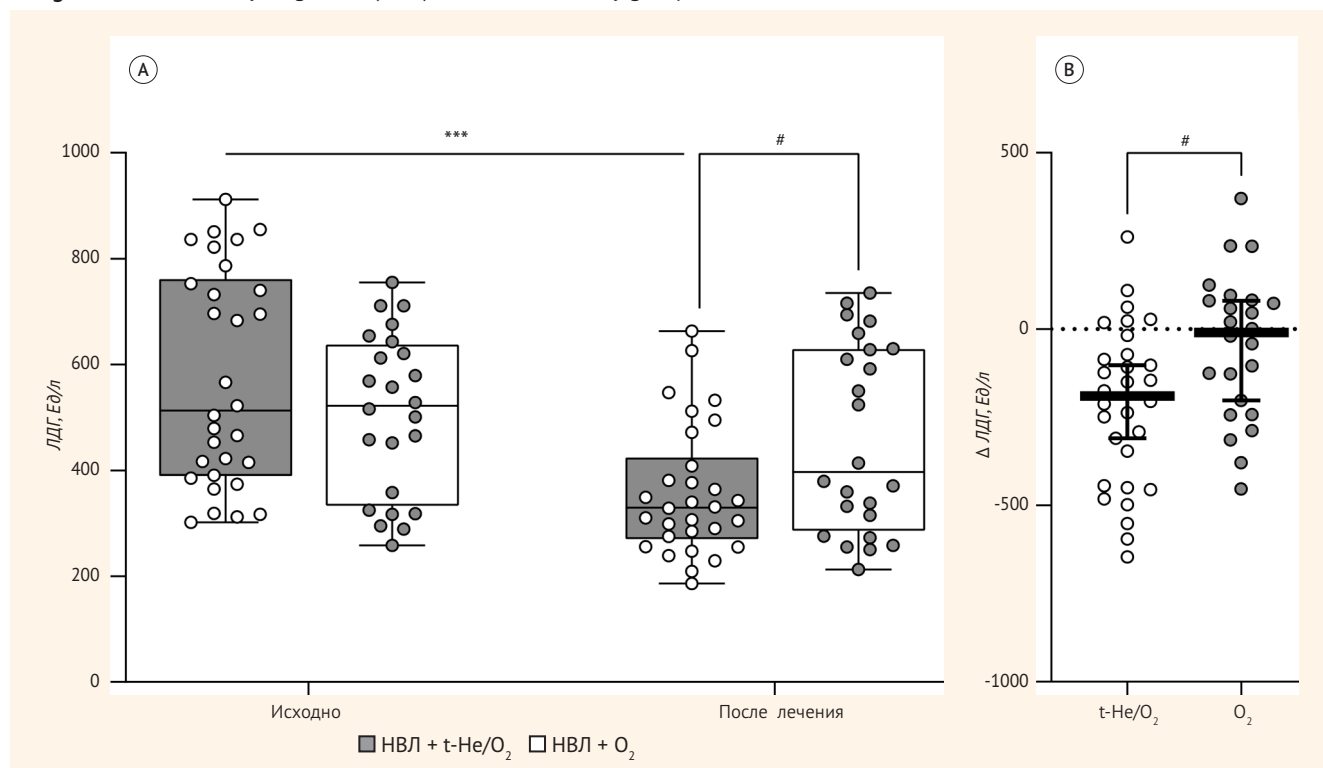
● **Figure 4.** C-reactive protein (CRP) levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $^{\#}p \leq 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 5.** Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в группах исследования

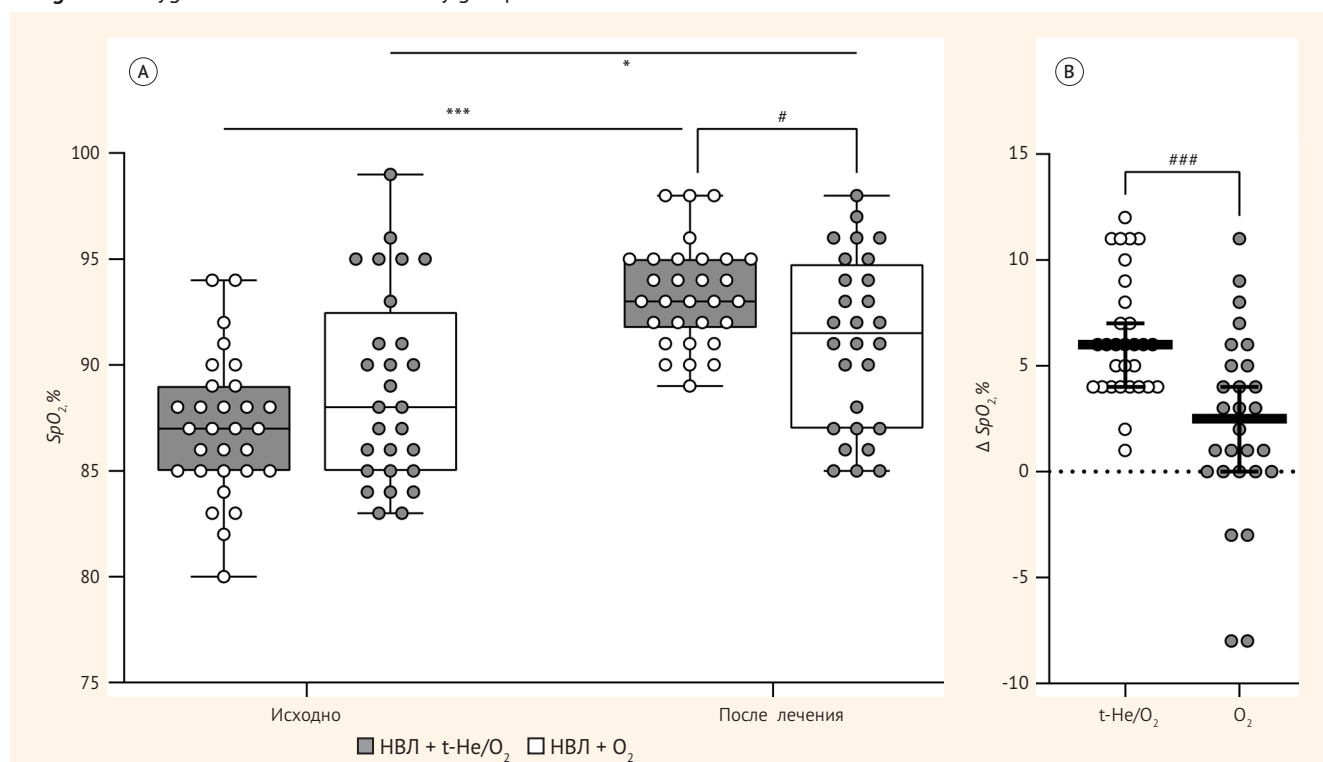
● **Figure 5.** Lactate dehydrogenase (LDH) levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $\#p \leq 0,05$, $^{\#}p < 0,01$, $^{###}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 6.** Уровень сатурации в группах исследования

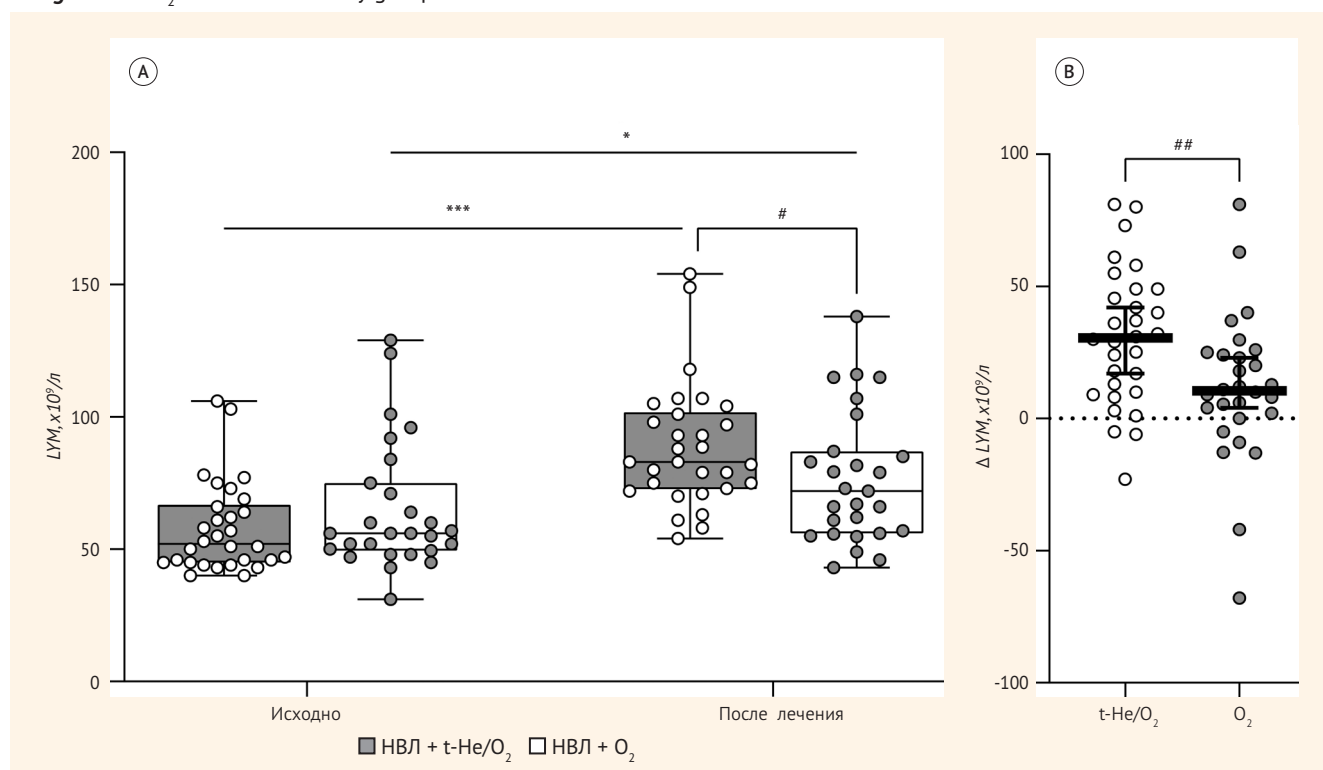
● **Figure 6.** Oxygenation levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $\#p \leq 0,05$, $^{\#}p < 0,01$, $^{###}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 7.** Уровень PaO_2 в группах исследования

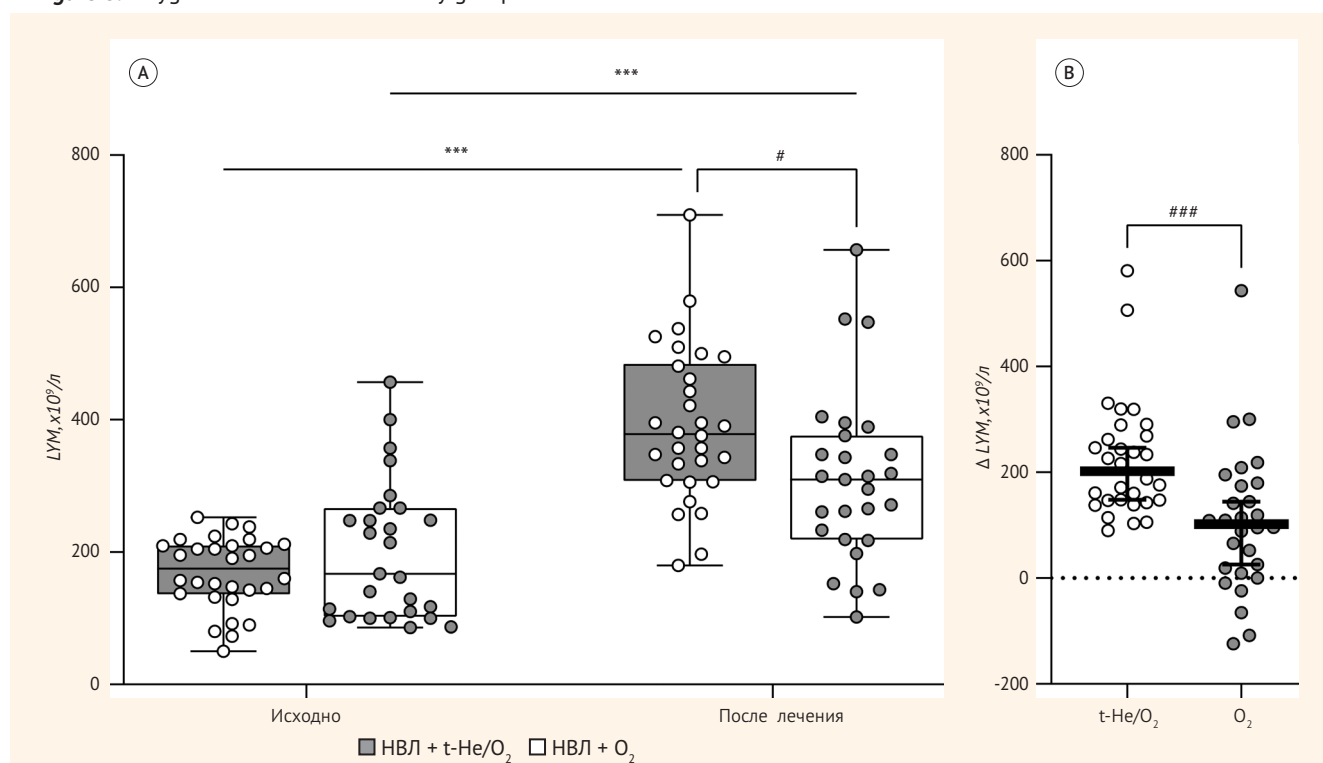
● **Figure 7.** PaO_2 levels in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $^{\#}p \leq 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 8.** Индекс оксигенации в группах исследования

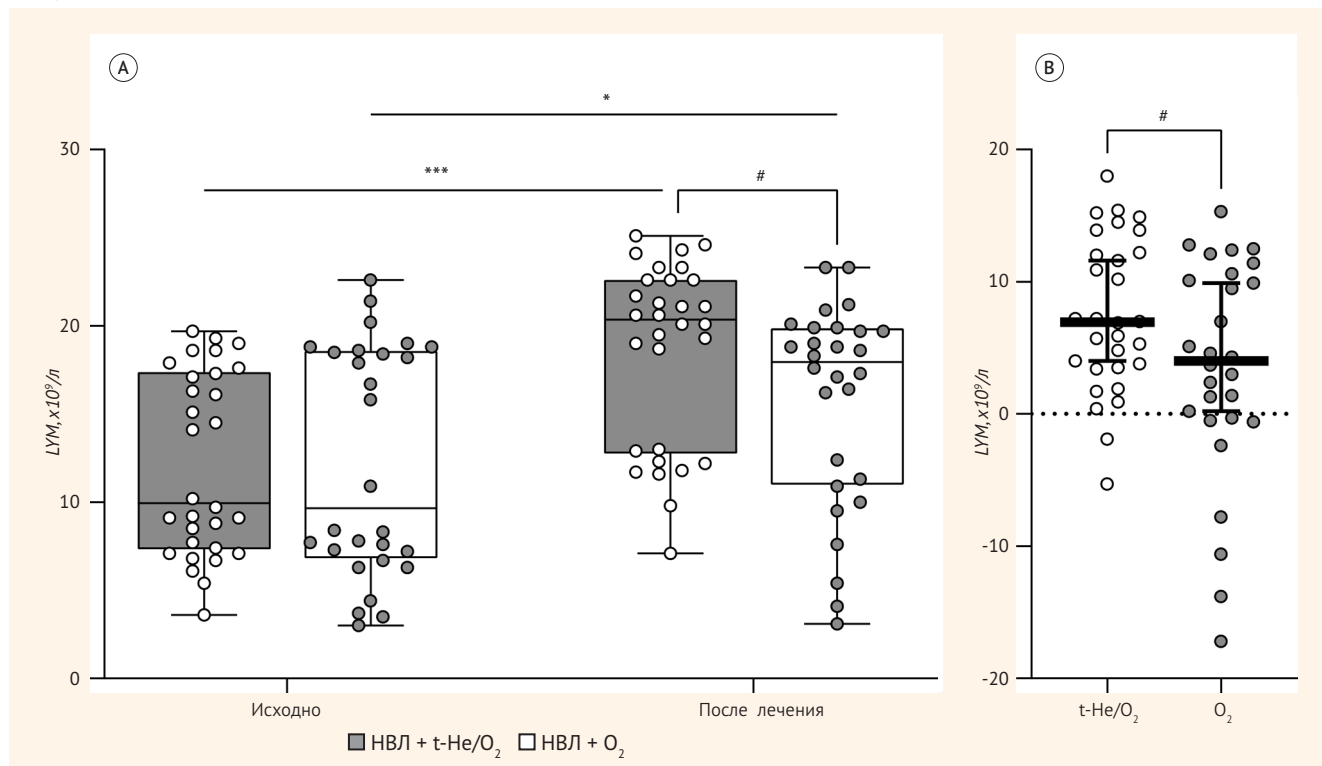
● **Figure 8.** Oxygenation index in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
 $^*p \leq 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
 $^{\#}p \leq 0,05$, $^{\#\#}p < 0,01$, $^{\#\#\#}p < 0,001$ – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 9.** Индекс ROX в группах исследования

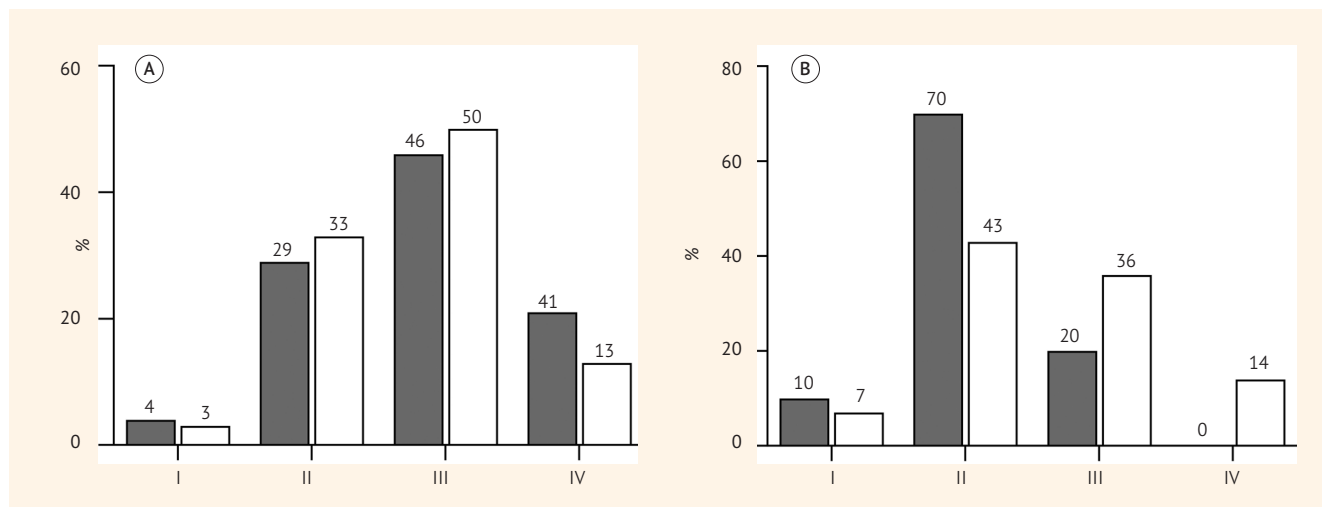
● **Figure 9.** ROX index in the study groups



Примечание: А – динамика показателя (до и после лечения); приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум. В – дельта изменения (разница значений до и после лечения), приведены индивидуальные значения, медиана и ее 95%-ный доверительный интервал
^{*}p ≤ 0,05, ^{**}p < 0,01, ^{***}p < 0,001 – применялся критерий Вилкоксона для связанных выборок;
[#]p ≤ 0,05, ^{##}p < 0,01, ^{###}p < 0,001 – применялся критерий Манна – Уитни.

● **Рисунок 10.** Распределение пациентов в группах исследования по степени тяжести поражения легких по КТ

● **Figure 10.** Distribution of patients in the study groups according to lung CT severity score



Примечание: А – до лечения, В – после лечения

НВЛ + t-He/O₂ по сравнению с контрольными значениями (20,4 (12,8–22,6) против 18,0 (11,0–19,9), p = 0,01) (рис. 9).

Также был проведен анализ такого показателя, как степень поражения легких по КТ. Исходно распределение пациентов по тяжести поражения легких в группах исследования не различалось (p = 0,87) (рис. 10А). После лечения в группе контроля относительно исходного уровня стала ниже доля пациентов с поражением III и IV степени (снижение составило с 46% (13 из 28) до 35% (10 из 28)

и с 21% (6 из 28) до 14% (4 из 28) соответственно), но снижение было статистически незначимым (p = 0,16). В то же время в группе НВЛ + t-He/O₂ после лечения относительно исходного уровня распределение пациентов по тяжести степени поражения легких по КТ изменилось статистически значимо (p = 0,03): доля пациентов с поражением III степени снизилась с 50% (15 из 30) до 20% (6 из 30), а доля пациентов с поражением IV степени – с 13% (4 из 30) до 0. Таким образом, после лечения пациенты

группы НВЛ + t-He/O₂ и контроля по степени тяжести поражения легких различались статистически значимо ($p = 0,05$): в группе НВЛ + t-He/O₂ стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем (рис. 10В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью проведенного исследования явилось использование термической гелий-кислородной смеси у больных с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС на фоне стандартной терапии и НВЛ. Результаты исследования показали безопасность и отсутствие нежелательных явлений (НЯ) при применении подогретой гелий-кислородной смеси у этой категории пациентов.

Рассматриваемые клинико-лабораторные показатели в группах НВЛ + t-He/O₂ и контроля были исходно сопоставимы и имели схожую динамику. Но интенсивность изменений статистически значимо зависела от используемой терапии. Так, наблюдаемый в обеих группах рост абсолютного числа лимфоцитов сопровождался статистически значимо большей дельтой изменений (разница между значениями после лечения и исходными) в группе НВЛ + t-He/O₂. В результате более интенсивного прироста уровня лимфоцитов в группе НВЛ + t-He/O₂ после лечения стал статистически значимо выше контрольных значений.

Также на фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение таких показателей, как частота дыхания, уровни ЛДГ, D-димера и СРБ. Относительно исходных значений их снижение было статистически значимым в обеих группах исследования, но более интенсивное снижение было характерно для группы НВЛ + t-He/O₂.

Однако динамика показателей FiO_2 , PaCO_2 и pH статистически значимо не различалась в зависимости от метода лечения. В обеих группах наблюдался статистически значимый рост показателей SpO_2 , PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и ROX относительно исходного уровня. Однако интенсивность роста рассматриваемых показателей относительно исходного уровня статистически значимо выше была в группе НВЛ + t-He/O₂ по сравнению с группой НВЛ + O₂.

Проведенный анализ изменения степени поражения легких по КТ показал, что после лечения в группе контроля относительно исходного уровня стала ниже доля пациентов с поражением III и IV степени, но снижение не было статистически значимым. В группе НВЛ + t-He/O₂ на фоне лечения распределение пациентов по тяжести степени поражения легких по КТ изменилось статистически значимо: доля пациентов с поражением III степени снизилось с 50 до 20%, а доля пациентов с поражением IV степени – с 13% до 0. Таким образом, после проведенного лечения пациенты группы НВЛ + t-He/O₂ и контроля по степени тяжести поражения легких различались статистически значимо: в группе НВЛ + t-He/O₂ стало статистически значимо меньше пациентов с поражением легких III и IV степени по сравнению с контролем.

Применение подогретой гелий-кислородной смеси в качестве носителя кислорода в клинических условиях

в значительной степени основано на его низкой плотности и высокой диффузионной способности из-за низкого атомного веса гелия по сравнению с азотом, что заметно снижает сопротивление дыхания. Улучшенная элиминация CO₂ и снижение потребности в кислороде в сочетании с противовоспалительными действиями приводят к повышению эффективности вентиляции и предполагают потенциальную стратегию защиты легких. Интересно, что дыхание гелием преимущественно снижает экспрессию молекул клеточной адгезии ICAM-1 на лейкоцитах, которые играют ключевую роль во взаимодействии лейкоцитов и клеток эндотелия. Кроме того, адгезия гликопротеинового лиганда Р-селектина-1 (PSGL-1) на лейкоцитах и активированных воспалением тромбоцитах и количество рецепторов тромбоцитов для фактора фон Виллебранда (CD42b) (в меньшей степени) также уменьшаются при вдыхании гелия [16].

Показано, что газовые смеси низкой плотности, такие как подогретая гелий-кислородная смесь, уменьшают чрезмерную частоту дыхания и облегчают распределение вдыхаемого газа. U.S. Nawab et al. в своем исследовании показали, что подогретая гелий-кислородная смесь улучшила распределение вдыхаемого газа, повысила эффективность газообмена, снизила интенсивность вентиляции и потребность в кислороде, ослабив при этом воспалительный процесс в легких. Уменьшение воспалительного профиля, возникающего при дыхании подогретой гелий-кислородной смеси, отражает значительное снижение биофизического и биохимического стресса в легких. В связи с этим усиленное и более однородное расширение легких, в сочетании с меньшими объемом, экскурсией и частотой дыхания, способствует меньшей ателектатической травме и механическому стрессу, в то время как более низкое напряжение вдыхаемого кислорода снижает окислительный стресс. Эти данные свидетельствуют о том, что дыхание подогретой гелий-кислородной смеси может иметь комбинированные терапевтические преимущества ослабления воспаления легких за счет снижения механического и окислительного стресса при клиническом лечении острого повреждения легких [17].

В другом исследовании применение подогретой гелий-кислородной смеси в режиме с управляемым давлением при моделировании нормальной механики дыхания, острого респираторного дистресс-синдрома и хронической обструктивной болезни легких сопровождалось статистически значимым увеличением давления в верхних дыхательных путях и объема вдоха [18].

В России был проведен ряд исследований по изучению безопасности и эффективности использования подогретой гелий-кислородной смеси при COVID-19. В одном из первых исследований доказано отсутствие разрушения клеток дыхательной системы человека при воздействии на них гелием, т. е. полученные результаты продемонстрировали относительную безопасность применения подогретой гелий-кислородной смеси как терапевтического средства.

В другой работе подогретая гелий-кислородная смесь применялась в лечении больных с COVID-19 на этапе

развития жизнеугрожающего синдрома дыхательной недостаточности. Была изучена безопасность и эффективность ингаляционной терапии подогретой гелий-кислородной смесью в лечении острой дыхательной недостаточности пациентов с COVID-19 на фоне стандартной терапии в одноцентровом рандомизированном проспективном исследовании ($n = 70$). Вследствие применения подогретой гелий-кислородной смеси на фоне стандартной терапии ни у одного пациента объективных побочных эффектов, связанных с процедурой, выявлено не было. Показано повышение pO_2/FiO_2 , SpO_2 и уровня лимфоцитов, снижение концентрации С-реактивного белка, восстановление уровней Д-димера, ферритина. Эти признаки статистически значимо изменились в первой группе (на фоне $t\text{-He}/O_2$) в течение 3 сут., тогда как во второй группе (контроле) – только на 7–10-е сут. терапии. Элиминация вируса SARS-CoV-2 в первой группе происходила в течение 48–72 ч от момента начала ингаляции, что подтверждалось методом ПЦР, а во второй – в течение 72–168 ч. Авторами сделан вывод, что включение ингаляций подогретой гелий-кислородной смеси в стандартную терапию пациентов

с COVID-19 с КТ-признаками пневмонии (КТ 2–3), с острой дыхательной недостаточностью улучшает газообмен, способствует ускорению элиминации вируса и опосредованно повышает противовоспалительный эффект. Также отмечено, что включение в стандартную терапию подогретой гелий-кислородной смеси позволяло улучшить оксигенацию крови пациентов и сократить потребность в проведении НВЛ и высокопоточной оксигенотерапии [3].

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение подогретой гелий-кислородной смеси у больных с тяжелой формой COVID-19, протекающей с развитием ОРДС, на фоне стандартной терапии и НВЛ показало свою безопасность и эффективность: отмечено уменьшение интенсивности воспаления, улучшение оксигенации крови пациентов и сокращение потребности в проведении респираторной поддержки.



Поступила / Received 03.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2024

Принята в печать / Accepted 14.10.2024

Список литературы / References

- Harris PD, Barnes R. The uses of helium and xenon in current clinical practice. *Anaesthesia*. 2008;63(3):284–293. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05253.x>.
- Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest*. 1999;116(2):296–300. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.296>.
- Петриков СС, Журавель СВ, Шогенова ЛВ, Гаврилов ПВ, Уткина ИИ, Варфоломеев СД и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(55):353–362. <https://doi.org/10.15690/vramn1412>.
- Petrikov SS, Zhuravel SV, Shogenova LV, Gavrilov PV, Utkina II, Varfolomeev SD et al. Thermal Helium-Oxygen Mixture as Part of a Treatment Protocol for Patients with COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(55):353–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1412>.
- Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest*. 1999;115(1):184–189. <https://doi.org/10.1378/chest.115.1.184>.
- Bag R, Bandi V, Fromm RE Jr, Guntupalli KK. The effect of heliox-driven bronchodilator aerosol therapy on pulmonary function tests in patients with asthma. *J Asthma*. 2002;39(7):659–665. <https://doi.org/10.1081/jas-120014931>.
- Bandi V, Velamuri S, Sirgi C, Wendt J, Wendt R, Guntupalli K. Deposition pattern of heliox-driven bronchodilator aerosol in the airways of stable asthmatics. *J Asthma*. 2005;42(7):583–586. <https://doi.org/10.1080/02770900500216135>.
- Berganza CJ, Zhang JH. The role of helium gas in medicine. *Med Gas Res*. 2013;3(1):18. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-18>.
- Myers TR. Use of heliox in children. *Respir Care*. 2006;51(6):619–631. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16723039>.
- Frazier MD, Cheifetz IM. The role of heliox in paediatric respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.008>.
- Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest*. 1995;107(3):757–760. <https://doi.org/10.1378/chest.107.3.757>.
- Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*. 1990;98(3):693–698. <https://doi.org/10.1378/chest.98.3.693>.
- Eves ND, Sandmeyer LC, Wong EY, Jones LW, MacDonald GF, Ford GT et al. Helium-hyperoxia: a novel intervention to improve the benefits of pulmonary rehabilitation for patients with COPD. *Chest*. 2009;135(3):609–618. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1517>.
- Gainnier M, Forel JM. Clinical review: use of helium-oxygen in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(6):241. <https://doi.org/10.1186/cc5104>.
- Tamburro RF, Jenkins TL, Kochanek PM. Strategic Planning for Research in Pediatric Critical Care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(11):e539–e542. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000946>.
- Чучалин АГ, Гусев ЕИ, Краснополянский ВИ, Петрухин ВА, Мартынов МЮ, Ильенко ЛИ и др. Применение термического гелиокса ($t\text{-He}/O_2$) в лечении больных с дыхательной недостаточностью (синдромом дыхательных расстройств): клинические рекомендации. М.: 2018. Режим доступа: <https://spulmo.ru/download/geliox2018.pdf>.
- Weber NC, Preckel B. Gaseous mediators: an updated review on the effects of helium beyond blowing up balloons. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(1):73. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0288-4>.
- Nawab US, Touch SM, Irwin-Sherman T, Blackson TJ, Greenspan JS, Zhu G et al. Heliox attenuates lung inflammation and structural alterations in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):524–532. <https://doi.org/10.1002/ppul.20304>.
- Грачев ИН, Богомолов БН, Щеголев АВ, Макаренко ЕП, Ершов ЕН. Особенности биомеханики дыхания при искусственной вентиляции лёгких гелиево-кислородной смесью в режиме управления давлением. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(3):445–450. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-445>.
- Grachev IN, Bogomolov BN, Shchegolev AV, Makarenko EP, Ershov EN. Features of respiration biomechanics at mechanical pressure-controlled helium-oxygen ventilation. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(3):445–450. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-445>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.С. Нуралиева

Концепция и дизайн исследования – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, С.Н. Авдеев

Сбор и обработка материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко, И.С. Авдеев

Обзор литературы – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, С.Н. Авдеев

Анализ материала – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, А.И. Ярошецкий, Г.В. Неклюдова, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева, З.М. Мержоева, С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко

Статистическая обработка – Г.С. Нуралиева, А.Е. Шмидт, В.В. Гайнитдинова

Редактирование – Г.С. Нуралиева, С.Н. Авдеев

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Galiya S. Nuralieva

Study concept and design – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

Text development – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Sergey N. Avdeev

Collection and processing of material – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko, Ivan S. Avdeev

Literature review – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Sergey N. Avdeev

Material analysis – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Andrey I. Yaroshetskiy, Galina V. Nekludova, Viliya V. Gaynitdinova, Natalya A. Tsareva, Zamira M. Merzhoeva, Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko

Statistical processing – Galiya S. Nuralieva, Anna E. Shmidt, Viliya V. Gaynitdinova

Editing – Galiya S. Nuralieva, Sergey N. Avdeev

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev

Информация об авторах:

Нуралиева Галия Сериковна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Шмидт Анна Евгеньевна, ассистент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Ярошецкий Андрей Игоревич, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Неклюдова Галина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; ivv_08@mail.ru

Царева Наталья Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Мержоева Замира Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, заведующая отделением пульмонологии Университетской клинической больницы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; svch@list.ru

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; научный сотрудник клинической лаборатории, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Авдеев Иван Сергеевич, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Galiya S. Nuralieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4726-4906>; galia32@yandex.ru

Anna E. Shmidt, Assistant of the Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1314-0091>; a_e_schmidt@mail.ru

Andrey I. Yaroshetskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1484-092X>; dr.intensivist@gmail.com

Galina V. Nekludova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>; nekludova_gala@mail.ru

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>; ivv_08@mail.ru

Natalya A. Tsareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>; n_tsareva@mail.ru

Zamira M. Merzhoeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Head of the Department of Pulmonology at the University Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>; zamira.merzhoeva@bk.ru

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pulmonology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>; svch@list.ru

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Researcher, Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>; trushenko.natalia@yandex.ru

Ivan S. Avdeev, Student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>; ivan.avdeev@list.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>; serg_avdeev@list.ru

Роль Диаскинтеста в выявлении туберкулеза у взрослых пациентов: клинический случай

М.Н. Кондакова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Р.Г. Ковалева, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

А.В. Елькин, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

А.А. Кудрявцева, <https://orcid.org/0009-0009-5177-0164>, anastkudrvtseva@list.ru

Л.О. Смирнова, <https://orcid.org/0009-0009-9094-6978>, melo.coton@vk.com

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Сложность дифференциальной диагностики туберкулеза обусловлена комплексом причин, вызывающих диагностические трудности и ошибки. Первыми в этом вариативном ряду стоят: сходство клинико-рентгенологической картины заболеваний легких с отсутствием патогномичных признаков; патоморфоз и вариабельность клинических проявлений легочных заболеваний, при которых часто отмечается разнообразие клинических вариантов течения одной и той же нозологии. Некоторые заболевания без установленной этиологии (саркоидоз, облитерирующий бронхиолит) часто имитируют туберкулез. На современном этапе арсенал средств, позволяющих своевременно выявить и диагностировать этиологию патологических изменений в легких, включает пробу с рекомбинантным туберкулезным аллергеном (АТР) — препарат Диаскинтест®. Ведущая роль в установлении предполагаемого диагноза туберкулеза отводится именно иммунодиагностике. Метод позволяет эффективно проводить скрининг не только активного туберкулеза, но и латентной туберкулезной инфекции у лиц с нетуберкулезным поражением органов грудной клетки. Тем самым Диаскинтест® успешно решает вопросы выявления и дифференциальной диагностики в условиях реальной клинической практики в рамках диагностических алгоритмов исключения туберкулеза. В статье приведено клиническое наблюдение впервые выявленного туберкулеза легких у мужчины 30 лет. Особенностью данного клинического случая является то, что при отсутствии обнаружения возбудителя туберкулеза на начальных этапах заболевания именно положительный результат Диаскинтеста задал направление диагностического поиска. Как показали дальнейшие результаты обследования, вероятный диагноз, установленный на основании положительной пробы с АТР, полностью совпал с верифицированным диагнозом туберкулеза. Применение пробы с АТР позволило сократить интервал диагностической паузы и своевременно назначить адекватную терапию пациенту с отрицательным результатом микроскопии на этапе дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, диагностика, скрининг, микобактерия туберкулеза, кожный тест с антигеном туберкулезным рекомбинантным

Для цитирования: Кондакова МН, Ковалева РГ, Елькин АВ, Кудрявцева АА, Смирнова ЛО. Роль Диаскинтеста в выявлении туберкулеза у взрослых пациентов: клинический случай. *Медицинский совет.* 2024;18(20):147–152. <https://doi.org/10.21518/ms2024-445>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of Diaskintest in detecting tuberculosis in adult patients: A clinical case

Marina N. Kondakova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0542-5377>, marina.n.kondakova@gmail.com

Raisa G. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0001-6112-737X>, achr2012@yandex.ru

Alexey V. Elkin, <https://orcid.org/0000-0001-7107-4195>, aleksei.elkin@szgmu.ru

Anastasia A. Kudryavtseva, <https://orcid.org/0009-0009-5177-0164>, anastkudrvtseva@list.ru

Lyubov O. Smirnova, <https://orcid.org/0009-0009-9094-6978>, melo.coton@vk.com

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The complexity of the differential diagnosis of tuberculosis is due to a combination of factors that lead to diagnostic difficulties and errors. At the forefront of this variability are: the similarity of the clinical and radiological picture of lung diseases with the absence of pathognomonic signs; the pathomorphosis and variability of clinical manifestations of lung diseases, where there is often a diversity of clinical variants of the same nosology. Some diseases with no established etiology (such as sarcoidosis and obliterative bronchiolitis) often mimic tuberculosis. At the current stage, the arsenal of tools that allows for the timely detection and diagnosis of the etiology of pathological changes in the lungs includes a recombinant tuberculosis allergen test (ATR) — the Diaskintest® preparation. Immunodiagnostics plays a leading role in establishing the presumed diagnosis of tuberculosis. This method allows for effective screening not only for active tuberculosis but also for latent tuberculosis

infection in individuals with non-tuberculous lesions of the chest organs. Thus, Diaskintest® successfully addresses the issues of detection and differential diagnosis in real clinical practice within diagnostic algorithms for excluding tuberculosis. The article presents a clinical observation of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in a 30-year-old man. A distinctive feature of this case is that, in the absence of detection of the tuberculosis pathogen in the early stages of the disease, it was the positive result of the Diaskintest that guided the diagnostic search. As further examination results showed, the probable diagnosis established based on the positive ATR test completely matched the verified diagnosis of tuberculosis. The use of the ATR test allowed for a reduction in the diagnostic pause interval and the timely initiation of appropriate therapy for the patient, even with a negative microscopy result during the differential diagnosis stage.

Keywords: tuberculosis infection, diagnosis, screening, *Mycobacterium tuberculosis*, test with recombinant tuberculosis antigen

For citation: Kondakova MN, Kovaleva RG, Elkin AV, Kudryavtseva AA, Smirnova LO. The role of Diaskintest in detecting tuberculosis in adult patients: A clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-445>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Установление диагноза «туберкулез» требует проведения комплексного обследования пациента и допускает возможность трех уровней доказательности этиологии процесса. На первом этапе диагноз туберкулеза признается вероятным, если имеются клинические признаки, подозрительные на туберкулез, и положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или другие положительные результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis* complex в крови. Учитывая, что туберкулез не имеет строго специфичных клинических симптомов, ведущая роль на начальном этапе отводится именно иммунодиагностике. На втором уровне туберкулез считается установленным, если у пациента отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза, но имеются клинко-рентгенологические признаки заболевания. И на третьем уровне диагноз является верифицированным при выявлении микобактерии туберкулеза (МБТ) любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом и/или результатов гистологического исследования, указывающих на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе.

Вероятный диагноз является своеобразным скринингом туберкулеза, и на этом этапе важная роль отводится пробе с АТР. Именно этот диагностический кожный тест позволяет с большой долей вероятности предположить у пациентов наличие туберкулеза.

ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

В имеющихся многочисленных публикациях представлена информация о возможности скрининга туберкулезной инфекции в РФ с помощью кожного теста, определена его значимость, эффективность и безопасность [1].

Активным началом препарата Диаскинтест® являются слитые воедино генно-инженерные ранние белки *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6-CFP10. Данная методика применяется с 2008 г. и по способу интерпретации соответствует пробе Манту — ее результаты оцениваются на основании наличия и выраженности реакции на месте

внутрикожного введения специфических антигенов (ESAT) 6 и (CFP) 10. Основанием для применения пробы с АТР являются результаты исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis* BCG и сравнительный анализ *M. tuberculosis* H37Rv и *M. bovis* BCG. Белки ESAT-6 и CFP-10 кодируются в зоне RD1. Геномный участок RD1 определяется во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis* и одновременно отсутствует во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий [2]. Проба с Диаскинтестом — это метод, который косвенным образом подтверждает наличие в организме человека возбудителя туберкулеза и, что очень важно, именно вирулентных, метаболически активных микобактерий [3].

Кожная проба с Диаскинтестом решает широкий круг проблем. Первая задача — дифференциальная диагностика поствакцинального и инфекционного иммунного ответа (гиперчувствительности замедленного типа) на микобактерии туберкулеза у детей, в т. ч. с наличием аутоиммунной патологии [4, 5]. Данный тест также может быть использован среди взрослых пациентов с целью выявления туберкулеза или определения его активности [6, 7], диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у лиц с нетуберкулезным поражением органов грудной клетки, дифференциальной диагностики в рамках диагностических алгоритмов исключения туберкулеза [8–10]. О целесообразности использования пробы с АТР в дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов при рентгенологическом синдроме диссеминации, в т. ч. при нижнедолевой локализации процесса, свидетельствует ряд современных научных публикаций [11, 12].

Предлагается использовать Диаскинтест® для раннего выявления туберкулеза у пациентов с обострением ХОБЛ наряду с традиционными методами исследования мокроты и промывных вод бронхов на ДНК микобактерий туберкулеза при помощи полимеразной цепной реакции [13]. Существенным моментом массового скрининга являются затраты на достижение единицы эффективности. Опубликованы данные о том, что по результатам фармакоэкономического анализа преимуществом обладает проба с Диаскинтестом в сравнении с традиционной пробой Манту [14].

В 2022 г. ВОЗ рекомендовала для раннего выявления туберкулезной инфекции новый класс кожных проб

на антигены Mtb (TBST), к которым относится Диаскинтест®, подтвердив тем самым, что на современном этапе данный диагностический тест является ведущим методом массового скрининга туберкулезной инфекции не только в России, но и в мире¹.

Достаточно часто именно результат пробы с АТР позволяет своевременно выявить туберкулез, который может долгое время протекать без патогномоничных симптомов и при отрицательных результатах бактериоскопии и культуральных методов исследования мокроты на МБТ. Значение Диаскинтеста в качестве метода скрининга туберкулеза продемонстрировано в данном клиническом случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 30 лет, временно неработающий, поступил в туберкулезный стационар по направлению районного противотуберкулезного диспансера для исключения специфического поражения правого легкого. При поступлении жалоб не предъявлял. Состояние удовлетворительное. Окраска кожи нормальная. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Пульс симметричный, ритмичный. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 78 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Перкуторно звук легочный, ЧСС – 12 в минуту. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Поколачивание поясничной области безболезненное. Почки не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

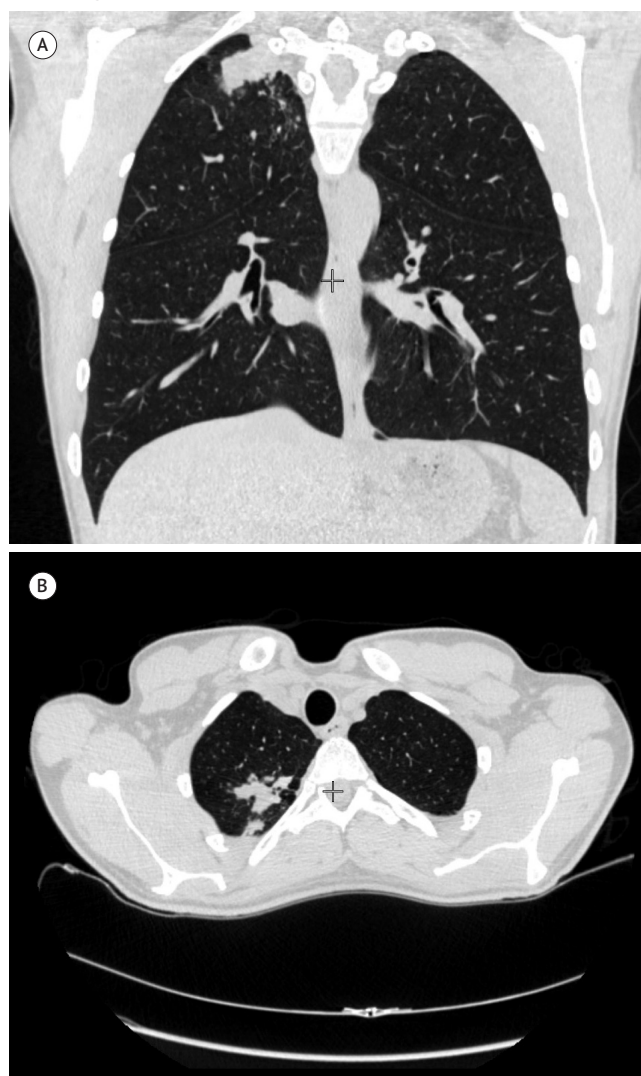
Из анамнеза: ранее туберкулезом не болел. Контакт по туберкулезу с отчимом более 4 лет назад. По контакту не обследовался, профилактика туберкулеза не проводилась. Предыдущая флюорограмма органов грудной клетки более 5 лет назад, со слов, без патологии. Заболел остро в начале мая 2024 г.: лихорадка – 38,0–38,5 °С, сильная боль в горле. 05.05.2024 г. вызвал врача на дом и госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом «Острый тонзиллит». Начата терапия антибиотиками широкого спектра действия (Цефтриаксон по 1,0 в/в 2 раза в сутки №10 с 06.05.2024 г. по 16.05.2024 г.). Проведено обследование: в клиническом анализе крови – без особенностей, на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 06.05.2024 г. выявлен инфильтрат верхней доли правого легкого, дообследован, выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки 07.05.2024 г. (рис. 1А, В). Справа в верхней доле С1С2 очагово-инфильтративные изменения. В остальных отделах легочный рисунок не изменен, очаги и инфильтрация не выявлены. Корни легких не расширены. Плевральные наслоения в переднем синусе с двух сторон. В трех анализах мокроты от 06.05.2024 г., 07.05.2024 г., 13.05.2024 г. КУМ и ДНК МБТ не обнаружены; 16.05.2024 г. выполнена ФБС – катаральный эндобронхит, в смывах из бронхов – кислотоустойчивых бактерий (КУМ), ДНК МБТ не обнаружено. На фоне проведенной терапии отмечается клиническое улучшение: боль в горле прошла,

температура нормализовалась. На контрольной обзорной рентгенограмме от 22.05.2024 г., МСКТ от 25.05.2024 г. – в правом легком в С1 сохраняется фокус инфильтрации крупноочагового характера неправильной формы, в динамике увеличился в размере за счет перифокальной инфильтрации. Деструктивных изменений не выявлено. В левом легком без инфильтративных изменений. Выписан 07.06.2024 г. с рекомендацией дообследования по месту жительства.

Обратился в противотуберкулезный диспансер по месту жительства 09.06.2024 г. Обследован: повторно исследована мокрота трижды – КУМ – отрицательно, ДНК МБТ – не обнаружены, посеы в работе. Выполнен Диаскинтест от 10.06.2024 г. – положительный, папула 18 мм. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 19.06.2024 г. в правом легком в верхушке сохраняется фокус инфильтрации без четкого отграничения. В левом легком без инфильтративных изменений. Заключение: инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого, не исключающие, специфические.

● **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента от 07.05.2024 г.

● **Figure 1.** Multispiral computed tomography of the patient's chest organs from 07.05.2024



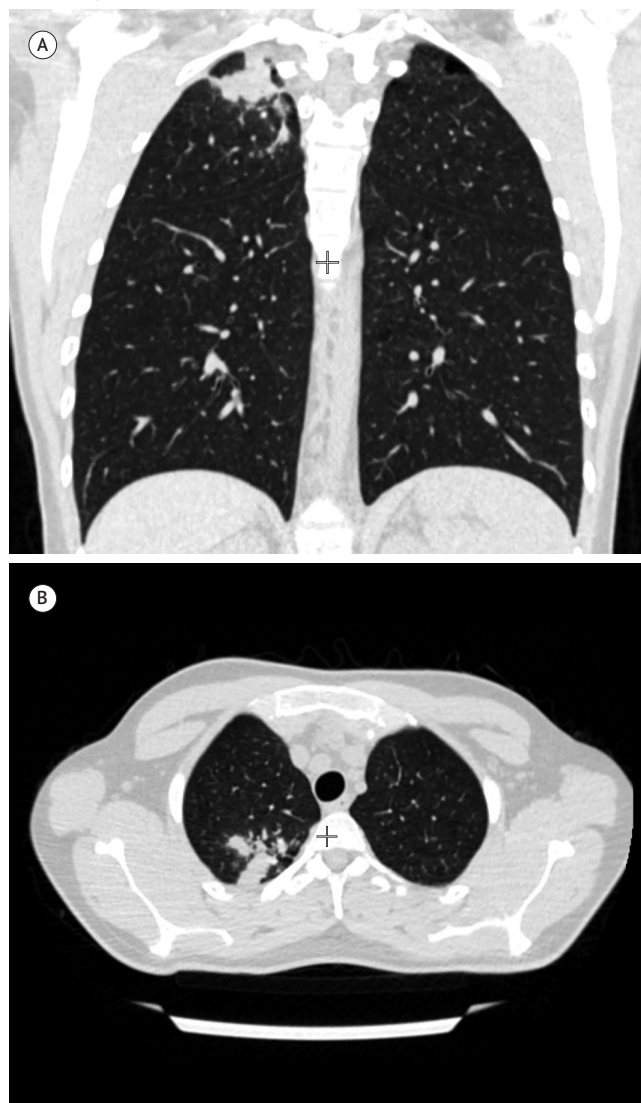
¹ WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

Учитывая положительный Диаскинтест, характерную рентгенологическую картину, пациент направлен в диагностическое отделение туберкулезного стационара для верификации диагноза. 18.06.2024 г. госпитализирован в туберкулезный стационар. Там повторно исследована мокрота 19.06.2024 г., 21.06.2024 г. — КУМ не обнаружены, ПЦР мокроты — отрицательно. Клинически без ухудшения самочувствия. Контрольная МСКТ ОГК от 10.07.2024 г. — некоторое увеличение размеров фокуса инфильтрации в С1С2 правого легкого (рис. 2 А, В). Фибробронхоскопия с чрезбронхиальной биопсией легкого — технически не выполнена: сужение бронха. Осмотрен торакальным хирургом 10.07.2024 г., рекомендована тотальная биопсия изменений С1С2 правого легкого. 15.07.2024 г. переведен на хирургическое отделение, и 18.07.2024 г. выполнена операция: видеоторакоскопическая тотальная биопсия (атипичная резекция) изменений С1С2 правого легкого. Гистологическое заключение от 31.07.2024 г. — макроскопическое описание: фрагмент С1С2 правого легкого 6 x 3 x 2 см со стороны плевры частично надрезан. На разрезе в области надреза на площади 4 x 3 x 2 см определяется скопление очагов творожистого вида. По периферии в маловоздушной легочной ткани встречаются очаги желтого цвета 0,3–0,5 см в диаметре. Плевра над очагами белесоватого цвета, уплотнена. Микроскопическое описание: в ткани С1С2 правого легкого представлена формирующаяся конгломератная туберкулема, состоящая из нескольких близко расположенных очагов некроза казеозного типа, каждый из которых окружен специфической эпителиоидноклеточной грануляционной тканью с многоядерными гигантскими клетками Лангханса. Наружная фиброзная капсула конгломератной туберкулемы полностью не сформирована с немногочисленными гранулемами продуктивного типа, содержащими многоядерные гигантские клетки Лангханса; непосредственно к ней прилежат множественные лимфоидные инфильтраты. В окружающей легочной ткани и по мере удаления встречаются многочисленные ацинозные туберкулезные очаги, окруженные специфической эпителиоидноклеточной грануляционной тканью с многоядерными гигантскими клетками типа Лангханса, многочисленные эпителиоидноклеточные гранулемы, преимущественно продуктивного типа, содержащие многочисленные гигантские многоядерные клетки типа Лангханса и инородные тела, встречаются и эпителиоидноклеточные гранулемы некротического типа, но их меньше. Фоновым состоянием являются — очаговый гемосидероз, очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация, очаговый переваскулярный и перибронхиальный склероз, очаговый пневмосклероз, очаги цирротической перестройки, дистелектазы, множественные лимфоидные инфильтраты. Плевра местами слабо склерозирована, полнокровна, без специфических изменений. Края резекции без признаков специфического воспаления. При окраске по Цилю — Нельсену КУМ (+). Заключение: формирующаяся конгломератная туберкулема S1-2 правого легкого, 4–5-я степень активности.

На основании клинико-рентгенологических данных (острое начало по типу лакунарной ангины, очагово-

● **Рисунок 2.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента от 10.07.2024 г.

● **Figure 2.** Multispiral computed tomography of the patient's chest organs from 10.07.2024



инфильтративные изменения в С1С2 правого легкого, положительный Диаскинтест) у больного заподозрен специфический процесс. Отсутствие этиологического подтверждения потребовало гистологической верификации, что позволило установить диагноз. В дальнейшем гистологически и бактериологически подтвержден специфический процесс в легких. В ткани легкого методом ПЦР обнаружены ДНК МБТ без устойчивости к рифампицину и изониаду. Представлен на врачебную комиссию 30.07.2024 г. — зарегистрирован диагноз «Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого (формирующаяся туберкулема), МБТ (-). Состояние после VATS — тотальной биопсии (атипичной резекции) изменений С1С2 правого легкого от 18.07.2024 г. Соп: реконвалесцент ОРВИ (клинически, анамнестически) средней степени тяжести. Хронический тонзиллит по типу лакунарной ангины, реконвалесцент. Отрубевидный лишай. Хронический гастрит». Назначена терапия по режиму лекарственно чувствительного туберкулеза, интенсивная фаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подтверждает трудности дифференциальной диагностики туберкулеза, для которой требуется использование комплекса современных диагностических, в т. ч. инвазивных, методов. Особенностью данного клинического случая является то, что в отсутствие обнаружения возбудителя туберкулеза на начальных этапах заболевания именно положительный результат Диаскинтеста задал

направление диагностического поиска. Как показали дальнейшие результаты обследования, вероятный диагноз, установленный на основании положительной пробы с АТР, полностью совпал с верифицированным диагнозом туберкулеза. Применение пробы с АТР позволило сократить интервал диагностической паузы и своевременно назначить адекватную терапию туберкулеза.



Поступила / Received 15.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2024

Принята в печать / Accepted 07.10.2024

Список литературы / References

1. Кудлай ДА, Докторов Н.П. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
Kudlay DA, Doktorova NP. ESAT-6 and CFP-10 antigens as a biotechnology molecule substrate. Applications in medicine. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):439–449. (In Russ.) <http://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
2. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol*. 1996;178(5):1274–1282. <https://doi.org/10.1128/jb.178.5.1274-1282.1996>.
3. Кудлай ДА. Гибридные белки CFP10 и ESAT6. Путь от разработки молекулы до скрининга населения на туберкулезную инфекцию. *Иммунология*. 2021;42(2):166–174. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174>.
Kudlay DA. Hybrid proteins CFP10 and ESAT6. A path from developing a molecule to population screening for TB infection. *Immunologiya*. 2021;42(2):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-166-174>.
4. Богородская ЕМ, Слогоцкая ЛВ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):29–38. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>.
Bogorodskaya EM, Slogotskaya LV, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>.
5. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *European Respiratory Journal*. 2018;52(Suppl. 62):PA2733. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2733>.
6. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*. 2020;111(3):170–183. <https://doi.org/10.23749/mdl.v111i3.9983>.
7. Стогова НА. Возможности использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в дифференциальной диагностике верхнелетельных процессов в легких у взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):23–27. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-23-27>.
Stogova NA. Possible Use of Tuberculous Recombinant Allergen Test in the Differential Diagnosis of Diseases in the Upper Lung Lobes in Adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-23-27>.
8. Шмелев ЕИ, Зайцева АС, Макарянц НН, Ковалевская МН, Саргсян АП. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. *Пульмонология*. 2022;32(1):95–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102>.
Shmelev EI, Zaitseva AS, Makaryants NN, Kovalevskaya MN, Sargsyan AP. Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):95–102. (In Russ.) 2022;32(1):95–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102>.
9. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med*. 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.
10. Морозова ТИ, Докторов Н.П. Латентная туберкулезная инфекция в группах риска взрослого населения Саратовской области. *Медицинский совет*. 2023;17(4):82–90. <https://doi.org/10.21518/ms2023-054>.
Morozova TI, Doktorova NP. Latent tuberculosis infection in risk groups of the adult population of the Saratov Region. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):82–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-054>.
11. Стогова НА. Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. *Пульмонология*. 2020;30(4):446–452. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452>.
Stogova NA. Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):446–452. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452>.
12. Стогова НА, Печерских АИ, Руснак АС. Кожная проба с диаскинестом в диагностике туберкулезного экссудативного плеврита. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;4(4):54–58. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sbdujd>.
Stogova NA, Pecherskikh AI, Rusnak AS. Skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculous exudative pleuritis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;4(4):54–58. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sbdujd>.
13. Дубровская ИИ, Багешева НВ, Мордык АВ, Небесная ЕЮ, Бахшиева ЛИ. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020;30(3):305–311. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311>.
Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EY, Bakhshieva LI. Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2020;30(3):305–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311>.
14. Ягудина РИ, Зинчук ИЮ. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(1):11–15. Режим доступа: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/17>.
Yagudina RI, Zinchuk IYu. Pharmacoeconomic study of skin tests in the diagnostics of tuberculosis infection. *Pharmacoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2013;6(1):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/17>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, Р.Г. Ковалева

Концепция и дизайн исследования – М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева

Написание текста – М.Н. Кондакова

Сбор и обработка материала – М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева, А.А. Кудрявцева, Л.О. Смирнова

Обзор литературы – М.Н. Кондакова

Анализ материала – М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, Р.Г. Ковалева, А.А. Кудрявцева

Редактирование – М.Н. Кондакова, Р.Г. Ковалева, А.А. Кудрявцева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Елькин

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina N. Kondakova, Raisa G. Kovaleva, Alexey V. Elkin

Study concept and design – Marina N. Kondakova, Raisa G. Kovaleva

Text development – Marina N. Kondakova

Collection and processing of material – Marina N. Kondakova, Raisa G. Kovaleva, Anastasia A. Kudryavtseva, Lyubov O. Smirnova

Literature review – Marina N. Kondakova

Material analysis – Marina N. Kondakova, Raisa G. Kovaleva, Alexey V. Elkin, Anastasia A. Kudryavtseva, Lyubov O. Smirnova

Editing – Marina N. Kondakova, Raisa G. Kovaleva, Anastasia A. Kudryavtseva

Approval of the final version of the article – Alexey V. Elkin

Информация об авторах:

Кондакова Марина Николаевна, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; marina.n.kondakova@gmail.com

Ковалева Раиса Георгиевна, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; achr2012@yandex.ru

Елкин Алексей Владимирович, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; aleksei.elkin@szgmu.ru

Кудрявцева Анастасия Алексеевна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; anastkudravtseva@list.ru

Смирнова Любовь Олеговна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; melo.coton@vk.com

Information about the authors:

Marina N. Kondakova, Professor, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; marina.n.kondakova@gmail.com

Raisa G. Kovaleva, Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; achr2012@yandex.ru

Alexey V. Elkin, Head of the Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; aleksei.elkin@szgmu.ru

Anastasia A. Kudryavtseva, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; anastkudravtseva@list.ru

Lyubov O. Smirnova, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; melo.coton@vk.com

Динамика интервала QT при применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А.М. Пантелеев^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8940-9758>, alpanteleev@gmail.com

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Городской противотуберкулезный диспансер; 196142, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

Резюме

Введение. Современной проблемой фтизиатрии является лечение пациентов с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Одним из наиболее эффективных современных препаратов в лечении МЛУ-туберкулеза является бедаквилин. Однако данный лекарственный препарат обладает рядом нежелательных явлений, среди которых доминирующим является кардиотоксический эффект, проявляющийся в виде удлинения интервала QT. Риск кардиологических нежелательных явлений повышен у пациентов, получающих в комплексном лечении другие препараты, обладающие кардиотоксическим эффектом действия. К ним относятся фторхинолоны и ингибиторы протеазы, используемые для лечения ВИЧ-инфекции.

Цель. Проанализировать динамику интервала QT у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, и определить риски развития кардиологических осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ динамики значений интервала QTс у 91 пациента с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших в режиме химиотерапии туберкулеза бедаквилин. Критериями включения в исследование были: наличие ВИЧ-инфекции, впервые выявленный туберкулез, верифицированный бактериологическим методом с наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости МБТ, применение бедаквилина в схеме лечения туберкулеза, применение антиретровирусной терапии в период проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Результаты. При проведении комплексной терапии, включавшей бедаквилин и другие потенциально кардиотоксические препараты (фторхинолоны, ингибиторы протеазы) ни в одном случае не наблюдали развития клинически значимого события или изменения интервала QTс, потребовавшего приостановки лечения. Факторный анализ выявил потенциально значимое влияние на изменение интервала QTс левофлоксацина и моксифлоксацина в режимах химиотерапии туберкулеза.

Заключение. Бедаквилин является безопасным в отношении кардиотоксических реакций противотуберкулезным препаратом в комплексной терапии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хорошо переносится без развития клинически значимых кардиотоксических реакций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, противотуберкулезная терапия, антиретровирусная терапия, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, бедаквилин

Для цитирования: Пантелеев АМ. Динамика интервала QT при применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Медицинский совет.* 2024;18(20):153–159. <https://doi.org/10.21518/ms2024-505>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Changes in QT interval in HIV patients treated with bedaquiline

Alexander M. Panteleev^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8940-9758>, alpanteleev@gmail.com

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² City Anti-Tuberculosis Dispensary; 12, Zvezdnaya St., St Petersburg, 196142, Russia

³ St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

Abstract

Introduction. A modern problem of phthisiology is the treatment of patients with a combination of drug-resistant tuberculosis and HIV infection. One of the most effective modern drugs in the treatment of MDR tuberculosis is bedaquiline. However, this drug has a number of adverse effects, among which the dominant one is the cardiotoxic effect, manifested in the form of prolongation of the QT interval. The risk of cardiac adverse events is increased in patients receiving other drugs with a cardiotoxic effect in combination therapy. These include fluoroquinolones and protease inhibitors used to treat HIV infection.

Aim. To analyze the dynamics of the QT interval in patients with a combination of tuberculosis and HIV infection who received complex anti-tuberculosis and antiretroviral therapy and determination of the risks of developing cardiac complications.

Materials and methods. The analysis of the dynamics of the QTc interval values was performed in 91 patients with a combination of drug-resistant tuberculosis and HIV infection who received bedaquiline in the tuberculosis chemotherapy regimen. The inclusion criteria for the study were the presence of HIV infection, newly diagnosed tuberculosis verified by a bacteriological method with the presence of multiple or extensive drug resistance of MBT, the use of bedaquiline in the tuberculosis treatment regimen, the use of antiretroviral therapy during anti-tuberculosis chemotherapy.

Results. During the complex therapy, which included bedaquiline and other potentially cardiotoxic drugs (fluoroquinolones, protease inhibitors), in no case was there a clinically significant event or change in the QTc interval that required treatment interruption. Factor analysis revealed a potentially significant effect on the change in the QTc interval of levofloxacin and moxifloxacin in tuberculosis chemotherapy regimens.

Conclusion. Bedaquiline is a safe anti-tuberculosis drug in terms of cardiotoxic reactions in the complex therapy of tuberculosis in patients with HIV infection and is well tolerated without the development of clinically significant cardiotoxic reactions.

Keywords: HIV infection, anti-tuberculosis therapy, antiretroviral therapy, multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline

For citation: Panteleev AM. Changes in QT interval in HIV patients treated with bedaquiline. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-505>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее значимых проблем современной отечественной фтизиатрии является лечение туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1]. Улучшение социально-экономической обстановки в стране в последние годы привело к тому, что туберкулез стал чаще реализовываться как коморбидная патология преимущественно у лиц из групп социального и медицинского риска, среди которых существенную часть составляют лица с ВИЧ-инфекцией [2]. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией эффективность лечения туберкулеза существенно ниже, чем в общей популяции. В связи с этим большой интерес представляет вопрос эффективности и безопасности применения новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

Бедаквилин представляет собой препарат класса диарилхинолинов, предназначенный для лечения туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий (МБТ) [3]. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания МБТ. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки [4]. Начало применения бедаквилина ознаменовалось существенным повышением эффективности лечения больных с резистентными формами заболевания [5, 6]. Однако одним из наиболее клинически значимых нежелательных эффектов действия бедаквилина является кардиотоксический эффект, маркером развития которого является удлинение интервала QT [7–10]. В отечественной и зарубежной научной литературе ряд работ, посвященных анализу динамики интервала QT у лиц, получающих бедаквилин в схемах химиотерапии туберкулеза, продемонстрировал отсутствие выраженного негативного клинического влияния бедаквилина на длительность интервала QT [9, 11]. Вместе с тем остается открытым вопрос о потенцировании нежелательного эффекта при

применении комплексной терапии препаратами с кардиотоксическим профилем нежелательных явлений [12–15].

Бедаквилин метаболизируется в печени цитохромом P450. В связи с этим препараты, ингибирующие данный печеночный цитохром, могут потенциально влиять на метаболизм бедаквилина. Среди антиретровирусных препаратов максимальным воздействием на цитохром CYP3A4 обладают антиретровирусные препараты группы ингибиторов протеазы, среди которых наиболее значим эффект действия лопинавира/ритонавира, который значительно превышает эффект действия невирапина. В проведенных ранее исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что применение лопинавира, бустированного ритонавиром, привело к повышению концентрации бедаквилина в три раза при совместном применении двух препаратов [16, 17]. В связи с этим замедление метаболизации бедаквилина и его метаболита в присутствии антиретровирусных препаратов группы ингибиторов протеазы потенциально может привести к усилению кардиотоксического эффекта бедаквилина. Однако большинство исследователей, занимавшихся этой проблемой, отмечают, что полной ясности в этом вопросе до сих пор нет.

Одними из ключевых препаратов, применяемых для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя наряду с бедаквилином, являются фторхинолоны, относимые ВОЗ к препаратам группы А как наиболее активные противотуберкулезные препараты. Кроме того, как и бедаквилин, фторхинолоны обладают кардиотоксическим эффектом, что ограничивает их совместное применение [12, 18–20].

При этом в последние годы в Российской Федерации остается проблема широкого распространения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Причем у пациентов с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом отмечается более частое развитие туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ. В большинстве отечественных работ, посвященных безопасности применения бедаквилина, наличие ВИЧ-инфекции являлось критерием исключения из исследования. Между тем исследований, посвященных

вопросу безопасности применения бедаквилина у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в отечественной литературе крайне мало. Большинство работ по данной тематике демонстрируют единичные случаи наблюдения или анализ в малых группах [21–24]. Так, в работе Г.С. Баласанянц на малой выборке больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции показано отсутствие негативного эффекта бедаквилина на динамику интервала QT. При этом автор не анализировал влияние антиретровирусной терапии и применения различных вариантов фторхинолонов на динамику интервала QT [25].

Данные факты требуют детального изучения вопроса безопасности применения бедаквилина у этой категории больных, в том числе при применении с другими кардиотоксичными препаратами.

Целью настоящего исследования был анализ динамики интервала QT у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию с применением множества потенциально кардиотоксических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 91 пациента с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер») в период с 2019 по 2023 год.

Критериями включения в настоящее исследование были: наличие ВИЧ-инфекции, впервые выявленный туберкулез, верифицированный бактериологическим методом с наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости МБТ, применение бедаквилина в схеме лечения туберкулеза, применение антиретровирусной терапии в период проведения противотуберкулезной химиотерапии.

Группа была образована из 59 (64,8%) мужчин и 32 (35,2%) женщин, средний возраст которых составил $37,6 \pm 0,7$ года. Большинство из них (66,7%) не имели постоянной занятости, 61,2% употребляли психоактивные вещества. Средняя давность от выявления ВИЧ-инфекции до развития туберкулеза составила $8,6 \pm 1,2$ года. Средний уровень CD4-лимфоцитов в группе составил $128,6 \pm 25,4$ кл/мкл. Большая часть (61 пациент, 67,0%) больных обследованной группы имели хронический вирусный гепатит. У 44 (47,8%) больных имелся генерализованный туберкулез, у 48 (52,2%) – локальные формы легочного туберкулеза, среди которых преобладали инфильтративный туберкулез легких (33,3%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких (25,0%) и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (18,7%) (таблица).

Всем пациентам проводили стандартную ЭКГ пока до включения в ПТТ курса бедаквилина, далее через 2 нед. от старта применения препарата, затем каждые 4 нед. (в конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й, 24-й нед. лечения – по завершении курса бедаквилина). В эти сроки наблюдения

определяли скорректированный интервал QTс, который вычисляли при RR менее 1 000 мсек по формуле Базетта.

При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m), стандартная ошибка средней (a). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью W-критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения отклонений от нормального значения QTс ни у одного пациента выявлено не было. Среднее значение этого показателя составило $419,6 \pm 3,9$ мсек. Первое контрольное обследование через 2 нед. от начала применения бедаквилина не выявило достоверных изменений в уровне интервала QTс ($419,5 \pm 3,7$ мсек). Дальнейший анализ динамики средних значений интервала QTс у пациентов исследуемой группы установил отсутствие достоверных изменений данного показателя в ходе применения комбинированной терапии, включавшей бедаквилин. Среднее значение интервала QTс на протяжении всего курса применения комплексной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии оставалось в пределах терапевтического диапазона. Лишь в одном случае у пациента в конце 1-го мес. применения бедаквилина значение интервала QTс достигло 547 мсек, однако без коррекции терапии при контрольном исследовании данный показатель вернулся в нормальный диапазон, и прерывания проводимой терапии не потребовалось. При сравнении средних значений интервала QTс выявлено отсутствие достоверных изменений этого показателя на протяжении всего периода применения бедаквилина (рис. 1). Таким образом, существенных, клинически значимых изменений интервала QTс ни одному больному исследуемой группы не требовалось отменять или проводить коррекцию противотуберкулезной терапии в период лечения бедаквилином.

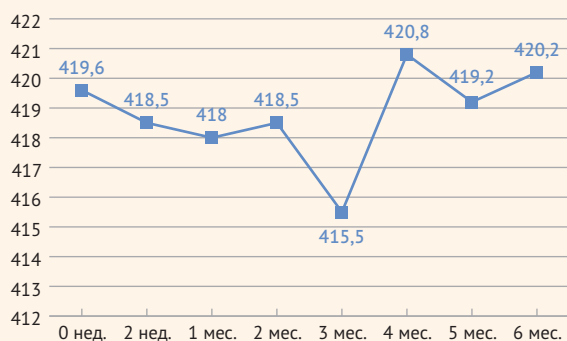
● **Таблица.** Структура форм туберкулеза у пациентов исследуемой группы

● **Table.** Pattern of TB clinical forms in patients of the study group

Форма туберкулеза	Количество случаев	
	Абс.	%
Генерализованный туберкулез	44	47,8
Легочный туберкулез, в т.ч.:	48	52,2
• очаговый туберкулез легких	1	2,1
• инфильтративный туберкулез легких	16	33,3
• диссеминированный туберкулез легких	8	16,7
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	9	18,7
• казеозная пневмония	2	4,2
• фиброзно-кавернозный туберкулез легких	12	25,0

● **Рисунок 1.** Динамика интервала QTc у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших комплексную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию с применением бедаквилина

● **Figure 1.** Changes in QTc interval in TB and HIV co-infected patients who received bedaquiline in complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment



Критерием, свидетельствующим о потенциальной кардиотоксичности лекарственных препаратов, является не только достижение порогового уровня интервала QTc в 500 мсек при их применении, но и удлинение интервала QT на 10–20 мсек. Наибольшее клиническое значение имеет удлинение интервала QTc более чем на 60 мсек по сравнению с предыдущим значением. Нами проанализирована данная динамика показателей у пациентов группы наблюдения.

Средняя разница между значениями интервала QTc до начала лечения и через 2 нед. составила –1,1 мсек. Только у одного пациента произошел прирост длительности интервала QTc на 80 мсек, клинического значения, однако, не имевший. Еще у 12 пациентов длительность интервала увеличилась в диапазоне от 10 до 50 мсек, однако также без клинических проявлений.

В период с 2 нед. до 1 мес. терапии увеличение интервала QTc на 10 и более мсек произошло у 24 пациентов (+29 сек) и только у двух из них – более чем на 60 мсек (+75,5 мсек). Ни в одном случае клинического значения изменения значений интервала не имели.

Среднее изменение значений интервала QTc в период 1–2 мес. лечения составило +0,5 мсек. Только у трех пациентов он превышал 60 мсек (+63,7 мсек), еще у 15 – более 10 мсек (средний прирост 34,3 мсек).

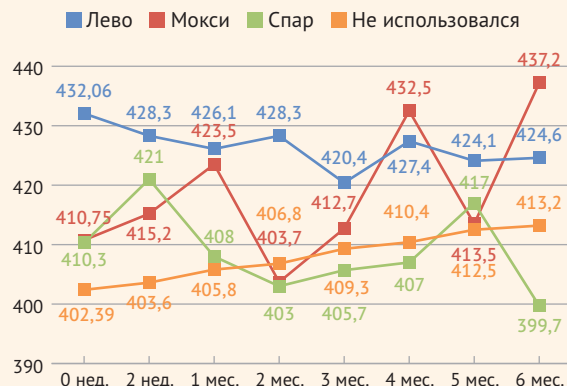
За 3-й мес. терапии среднее значение интервала QTc уменьшилось на 3,0 мсек. Повышение уровня интервала более чем на 10 мсек наблюдалось только у 13 пациентов (средний прирост +37,3 мсек).

К концу 4-го мес. лечения динамика наблюдаемого интервала составила +5,2 мсек (наибольший средний прирост за весь период наблюдения), увеличившись более чем на 10 мсек у 28 пациентов (в среднем на 32,4 мсек) и только у двоих пациентов более чем на 60 мсек, однако ни в одном случае не наблюдалось клинически значимых проявлений.

За 5-й мес. терапии среднее значение интервала QTc уменьшилось на 1,6 мсек. Прирост более чем на 10 мсек отмечен у 19 наблюдавшихся пациентов (в среднем

● **Рисунок 2.** Динамика уровня QTc у пациентов, получавших комплексную терапию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в зависимости от применяемого фторхинолона

● **Figure 2.** Changes in QTc level in patients who received complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment depending upon the use of fluoroquinolone



21,7 мсек). Ни у одного пациента увеличение длины интервала не превысило 60 мсек.

В конце 6-го мес. наблюдения динамика интервала QTc составила +1,0 мсек, увеличившись клинически незначимо у 24 человек со средним значением прироста +26,7 мсек без превышения порогового значения прироста более 60 мсек.

Нами проанализирована динамика интервала QTc у пациентов исследуемой группы в зависимости от наличия или отсутствия фторхинолона или его вида в схеме лечения туберкулеза. У четырех пациентов (4,4%) фторхинолоны не использовались в связи с наличием к ним резистентности МБТ, у 51 (56,0%) применялся левофлоксацин, у 33 (36,3%) – моксифлоксацин, еще у трех (3,3%) – спарфлоксацин (рис. 2).

До начала лечения наиболее высокие (достоверно отличавшиеся от других подгрупп, $p < 0,05$) значения интервала QTc мсек отмечены у пациентов, которым назначен левофлоксацин ($432,0 \pm 4,4$ мсек для группы левофлоксацина, $402,4 \pm 7,0$ мсек для группы моксифлоксацина, $410,3 \pm 5,8$ мсек для группы спарфлоксацина и $410,7 \pm 11,0$ мсек для группы без фторхинолона). Наибольший прирост к концу 2 нед. лечения (достоверно не отличавшийся от других подгрупп) наблюдали в подгруппе спарфлоксацина (+10,6 мсек), тогда как в подгруппе левофлоксацина наблюдалось снижение среднего значения на 3,8 мсек, у больных подгруппы моксифлоксацина значение интервала QTc возросло на 1,1 мсек, в подгруппе же без фторхинолонов отметили прирост в среднем на 4,5 мсек.

К концу 1-го мес. лечения наибольший прирост составил +2,3 мсек в подгруппе моксифлоксацина. После 2 мес. лечения наибольший прирост (+2,2 мсек) наблюдался в подгруппе левофлоксацина, после 3 мес. – в подгруппе спарфлоксацина (+2,7 мсек). По окончании 4-го мес. лечения наибольшее увеличение значения интервала QTc наблюдали в подгруппе левофлоксацина (+7,0 мсек).

К концу 5-го мес. лечения наиболее высокие значения интервала QTc регистрировались в подгруппе

левофлоксацина ($424,1 \pm 3,8$ мсек), тогда как максимальный прирост выявлен в подгруппе спарфлоксацина ($+10,0$ мсек).

По окончании курса применения бедаквилина наиболее высокие значения интервала QTc оставались в подгруппе левофлоксацина ($424,6 \pm 4,3$ мсек), а наиболее значительный (но не клинически значимый) пророст значения интервала QTc ($+0,72$ мсек) отмечен в подгруппе моксифлоксацина.

Таким образом, фторхинолоны не оказывали негативного влияния на динамику интервала QTc у пациентов, получавших бедаквиллин в режиме химиотерапии туберкулеза.

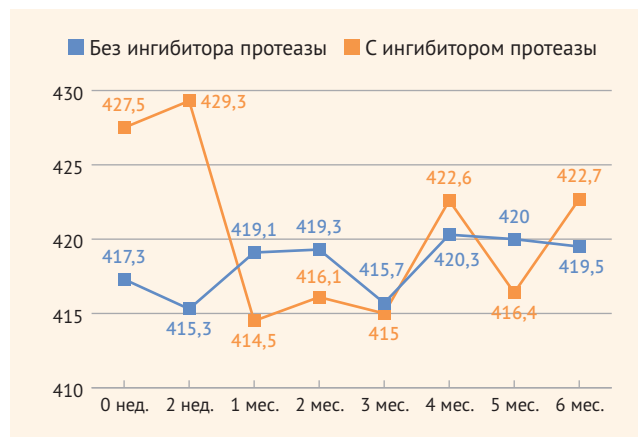
Важным компонентом лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия (АРВТ). Известно, что ингибиторы протеазы обладают кардиотоксическим эффектом действия. Совместное их применение с бедаквилином может оказывать дополнительное негативное влияние на частоту и степень тяжести этого нежелательного явления. Нами проведен анализ динамики интервала QTc у пациентов исследуемой группы в зависимости от вида препаратов, входивших в режим антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции и применявшихся совместно с химиотерапией туберкулеза, включавшей бедаквиллин. Большинство пациентов исследуемой группы получали комбинацию АРВТ, состоявшую из двух нуклеозидных и одного ненуклеозидного ингибиторов обратной транскриптазы (61 пациент – 67,0%). У 21 (23,1%) пациента АРВТ состояла из комбинации двух ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора протеазы (ИП). У девяти больных (9,9%) – из двух ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора интегразы. Поскольку только ингибиторы протеазы обладают кардиотоксичностью, нами проведено сравнение 2 подгрупп пациентов: подгруппы из 21 пациента, получавшего ингибитор протеазы, и 70 пациентов, получавших другие препараты, входившие в схемы АРВТ.

Исходно в подгруппе пациентов, получавших ИП, уровень интервала QTc несколько выше, чем у пациентов, получавших другие классы АРВТ. Через 2 нед. от начала лечения достоверных изменений уровня интервала QTc в исследуемых подгруппах не произошло: в группе, получавшей ИП, значение интервала несколько увеличилось, в группе без ингибитора протеазы незначительно снизилось. В подгруппе с ИП среднее значение интервала QTc увеличилось на 1,8 мсек, у пациентов без ИП снизилось на 2,0 мсек. К концу 1-го мес. применения бедаквилина в подгруппе пациентов, получавших ингибитор протеазы, среднее значение интервала QTc снизилось на 14,8 мсек, а в подгруппе без ИП возросло на 3,8 мсек. Начиная с конца 1-го мес. лечения как в подгруппе с применением ИП, так и в подгруппе с применением других классов АРВТ достоверного прироста или превышения уровня интервала QTc более 500 мсек не наблюдали (рис. 3).

Для оценки влияния различных факторов на риск развития кардиотоксической реакции проведен факторный анализ с применением метода главных компонент.

● **Рисунок 2.** Динамика уровня QTc у пациентов, получавших комплексную терапию туберкулеза и ВИЧ-инфекции, в зависимости от применяемого фторхинолона

● **Figure 2.** Changes in QTc interval values in patients who received different antiretroviral therapy regimens in complex anti-tuberculosis and antiretroviral treatment



За значимое событие приняты любое повышение интервала QTc более 500 мсек или увеличение значения данного показателя более чем на 10 мсек по сравнению с предыдущим, случившееся хотя бы один раз за весь период 6 мес. применения бедаквилина. У 81 (89,0%) больного такое событие на протяжении комплексной терапии случалось. Поскольку наибольший риск развития кардиотоксического события встречается при превышении уровня интервала QTc более 500 мсек или повышении его значения более чем на 20 мсек по сравнению с предыдущим значением, проведен анализ частоты потенциально клинически значимого события в исследуемой группе. Установлено, что значимое событие развилось у 65 (71,4%) пациентов наблюдаемой группы. Факторный анализ с применением метода главных компонент установил, что на риск развития значимого события и потенциально клинически значимого события оказывало влияние наличие в схеме лечения левофлоксацина, моксифлоксацина. Спарфлоксацин и наличие в схеме антиретровирусной терапии ингибитора протеазы не оказывали влияния на риск развития кардиотоксической реакции значения интервала QTc.

ВЫВОДЫ

Бедаквиллин является безопасным в отношении кардиотоксических реакций противотуберкулезным препаратом в комплексной терапии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хорошо переносится без развития клинически значимых кардиотоксических реакций. Потенциально более значимым риском развития кардиотоксических реакций является применение левофлоксацина и моксифлоксацина в схемах лечения туберкулеза у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, тогда как ингибиторы протеазы не оказывают потенциально значимого воздействия на длину интервала QTc.



Поступила / Received 15.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

- Васильева ИА, Стерликов СА, Тестов ВВ, Михайлова ЮВ, Голубев НА, Кучерявая ДА, Пономарёв СБ. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения; 2024. 95 с. Режим доступа: <https://tubdisp-bel.belzdrav.ru/upload/iblock/fd3/Ресурсы%20и%20деятельность.pdf>.
- Кулабухова ЕИ, Кравченко АВ, Зимина ВН, Покровская АВ, Суворова ЗК, Хохлова ОН и др. Факторы риска развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022;12(3):71–77. <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.71-77>.
- Kulabukhova EI, Kravchenko AV, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Suvorova ZK, Khokhlova O.N et al. Risk factors for tuberculosis in patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2022;12(3):71–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.71-77>.
- Zhurkin D, Gurbanova E, Campbell JR, Menzies D, Setkina S, Hurevich H et al. Safety of prolonged treatment with bedaquiline in programmatic conditions. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00685–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00685-2021>.
- Кудлай ДА. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Kudlay DA. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Hatami H, Sotgiu G, Bostanghadiri N, Abadi SSD, Mesgarpour B, Goudarzi H et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2022;48(2):e20210384. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210384>.
- Голубчиков ПН, Крук ЕА, Мишустин СП, Петренко ТИ, Кудлай ДА. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):975–983. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30770-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30770-2).
- Жукова ЕМ, Вохминова ЛГ, Кудлай ДА. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):19–22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
- Zhukova EM, Vokhminova LG, Kudlay DA. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):19–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
- Можокина ГН, Самойлова АГ. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(4):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
- Mozhokina GN, Samoylova AG. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(4):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
- Иванова ДА, Родина ОВ, Литвинова НВ, Борисов СЕ, Митрофанова ЮЮ. Факторы риска кардиотоксических нежелательных реакций при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2023;11(3):39–48. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-3-39-48>.
- Ivanova DA, Rodina OV, Litvinova NV, Borisov SE, Mitrofanova YuYu. Risk factors for cardiotoxic adverse reactions in the treatment of tuberculosis patients with MDR and XDR of the pathogen. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2023;11(3):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-3-39-48>.
- Khoshnood S, Goudarzi M, Taki E, Darbandi A, Kouhsari E, Heidary M et al. Bedaquiline: Current status and future perspectives. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:48–59. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017>.
- Черников АЮ, Бородин ВН, Адамова АЗ, Медведева ЛЕ, Пономарева ПО. Удлинение интервала QT при проведении противотуберкулезной химиотерапии с использованием фторхинолонов. *Терапия*. 2023;9(8S):97. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/44439>.
- Chernikov AY, Borodkina VN, Adamova AE, Medvedeva LE, Ponomareva PO. Prolongation of the QT interval during anti-tuberculosis chemotherapy using fluoroquinolones. *Therapy*. 2023;9(8S):97. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/44439>.
- Морозова ТИ, Докторова НП, Отпущенникова ОН, Николенко НЮ. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет*. 2022;16(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
- Morozova TI, Doktorova NP, Otpushchennikova ON, Nikolenko NY. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
- Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
- Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, Tlif AI, Doktorova NP, Kudlay DA. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
- Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Кривошеева ЖИ. Эффективность и безопасность применения препарата бедаквилин в режимах лечения у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Удмуртской Республике. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):80–86. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
- Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Krivosheeva Zh I. Efficacy and safety of bedaquiline in treatment regimens in patients TB/HV co-infection in the Udmurt Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86>.
- Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6406–6412. <https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14>.
- Дегтярева СЮ, Зимина ВН, Покровская АВ, Коновалова АА, Волченков ГВ. Спектр нежелательных явлений при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди лиц, получающих антиретровирусную терапию. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(2):100–105. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.100-105>.
- Degtyareva SYu, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Konovalova AA, Volchenkov GV. The spectrum of adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis among people receiving antiretroviral therapy. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;11(2):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.100-105>.
- van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2310–2318. <https://doi.org/10.1093/jac/dku171>.
- Можокина ГН, Зюзя ЮР, Петрова ЛЮ, Самойлова АГ, Васильева ИА. Токсичность схем терапии лекарственно устойчивого туберкулеза. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2021;66(11–12):25–30. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
- Mozhokina GN, Zyuzya YuR, Petrova LYu, Samoilova AG, Vasilyeva IA. Toxicity of treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021;66(11–12):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-25-30>.
- Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of Three Fluoroquinolones on QT Analysis After Standard Treatment Courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(1):52–56. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00082.x>.
- Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
- Tikhonova LYu, Sokolova VV, Tarasyuk IA, Ekimenko AM, Cherenkova MA, Kudlay DA. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
- Морозова ТИ, Отпущенникова ОН, Докторова НП, Данилов АН. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>

- Morozova TI, Otpuschennikova ON, Doktorova NP, Danilov AN. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.
23. Галстян АС, Борисов СЕ, Синицын МВ. Применение бедаквилина у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2017;(4):53–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dvooju>.
- Galstyan AS, Borisov SE, Sinitsyn MV. Use of bedaquiline in patients with HIV/tuberculosis co-infection. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2017;(4):53–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/dvooju>.
24. Пирогова ИД, Лешок СИ, Щипунова ЛВ, Белобородова ИГ. Применение препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больной с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):53–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
- Pirogova ND, Leshok SN, Schipunova LV, Beloborodova NG. Use of bedaquiline in the chemotherapy regimen for multiple drug resistant tuberculosis in the HIV positive patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-53-58>.
25. Баласанянц ГС. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):49–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
- Balasanyants GS. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.

Информация об авторе:

Пантелеев Александр Михайлович, д.м.н., профессор кафедры социально значимых инфекций, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный врач, Городской противотуберкулезный диспансер»; 196142, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12; главный врач Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; alpanteleev@gmail.com

Information about the author:

Alexander M. Panteleev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Medical Officer, City Anti-Tuberculosis Dispensary; 12, Zvezdnaya St., St Petersburg, 196142, Russia; Chief Physician, St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; alpanteleev@gmail.com

Распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций антибиотиков в отношении штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных при муковисцидозе

Р.Р. Галиева[✉], <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

О.В. Кондратенко, <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

О.Н. Гаврилова, <https://orcid.org/0009-0006-9434-4606>, o.n.gavrilova@samsmu.ru

Д.А. Кокорев, <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>, d.a.kokorev@samsmu.ru

П.В. Бочкарева, <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>, p.v.bochkareva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Муковисцидоз является тяжелым хроническим генетическим заболеванием, важную роль при котором имеет микробиологический статус пациента, ведь именно он будет определять тяжесть респираторной инфекции. В последние годы большую клиническую значимость у пациентов с муковисцидозом приобретают представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб) – *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, а также представители порядка *Flavobacteriales*. Особенностью некоторых представителей НФГОб является формирование резистентности к антибактериальным препаратам ввиду длительной противомикробной терапии. Помимо приобретенной отмечается высокий уровень природной резистентности, в связи с этим возможности применения антибактериальных препаратов существенно ограничиваются.

Цель. Оценить распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном в отношении 100 штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. На сегодняшний день появились новые соединения, обладающие потенциальной активностью в отношении рассматриваемых штаммов-цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном. Нами был выполнен отбор 100 штаммов бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации. Среди них 69 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*. Определение значений МПК было проведено в отношении 3 антимикробных препаратов: цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном.

Результаты и обсуждение. По полученным данным установлено, что большинство штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* имеют высокий уровень чувствительности к цефепиму / сульбактаму, пиперацillinу / тазобактаму. Критерии оценки показателей МПК 3 исследуемых препаратов в отношении *Burkholderia cenocepacia* и представителей порядка *Flavobacteriales* не определены, однако стоит отметить, что большинство изолятов продемонстрировали достижимое значение показателей. Это позволяет предположить возможность практического применения испытываемых антимикробных препаратов.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о микробиологической эффективности препаратов цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном относительно НФГОб, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном, резистентность, чувствительность

Для цитирования: Галиева РР, Кондратенко ОВ, Гаврилова ОН, Кокорев ДА, Бочкарева ПВ. Распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций антибиотиков в отношении штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных при муковисцидозе. *Медицинский совет*. 2024;18(20):160–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-508>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distribution of values of indicators of minimum suppressive concentrations of antibiotics in relation to gram-negative bacterial strains isolated from cystic fibrosis

Regina R. Galieva[✉], <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

Olga V. Kondratenko, <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

Olga N. Gavrilova, <https://orcid.org/0009-0006-9434-4606>, o.n.gavrilova@samsmu.ru

Daniil A. Kokorev, <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>, d.a.kokorev@samsmu.ru

Polina V. Bochkareva, <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>, p.v.bochkareva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a severe chronic genetic disease, in which the microbiological status of the patient plays an important role, because it will determine the severity of the respiratory infection. In recent years, representatives of non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB) – *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*; as well as representatives of the order Flavobacteriales – have become of great clinical importance in patients with cystic fibrosis. A feature of some representatives of NFGNB is the formation of resistance to antibacterial drugs, due to prolonged antimicrobial therapy. In addition to the acquired, there is a high level of natural resistance, and therefore the possibilities of using antibacterial drugs are significantly limited.

Aim. To estimate the distribution of the values of the minimum suppressive concentrations (MSC) of cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem in relation to 100 strains of Gram-negative bacteria isolated from respiratory samples from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. To date, new compounds have appeared with potential activity against the strains under consideration – cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem. We selected 100 bacterial strains isolated from respiratory samples from patients with cystic fibrosis from various regions of the Russian Federation. Among them, 69 strains are *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*. MSC values were determined for 3 antimicrobial drugs: cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem.

Results and discussions. According to the data obtained, it was found that most strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* have a high level of sensitivity to cefepim/sulbactam, piperacillin/tazobactam. The criteria for evaluating the MSC indicators of the studied drugs in relation to *Burkholderia cenocepacia* and representatives of the order *Flavobacteriales* have not been determined, however, it is worth noting that most isolates have demonstrated an achievable value of MSC indicators. This suggests the possibility of practical application of antimicrobial drugs under test.

Conclusions. The data obtained indicate the microbiological efficacy of the drugs: cefepim/sulbactam, piperacillin/tazobactam, biapenem relative to NFGNB isolated from patients with cystic fibrosis.

Keywords: cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem, resistance, sensitivity

For citation: Galieva RR, Kondratenko OV, Gavrilova ON, Kokorev DA, Bochkareva PV. Distribution of values of indicators of minimum suppressive concentrations of antibiotics in relation to gram-negative bacterial strains isolated from cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-508>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз является наиболее частым генетическим заболеванием, продолжительность жизни и прогноз при котором во многом определяются тяжестью респираторной инфекции. Перечень бактериальных патогенов, выделяемых из дыхательных путей пациентов, отличается значительной широтой видового разнообразия [1]. Наибольшую сложность для лечения и дальнейшего прогноза имеют представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб), среди которых следует отметить *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, доказанно приводящих к снижению легочной функции [2, 3]. В последние годы все чаще отмечаются случаи выделения представителей порядка *Flavobacteriales* у пациентов с муковисцидозом, однако в отношении бактерий данной группы определение чувствительности к антибактериальным препаратам не регламентировано [4].

Пациенты с муковисцидозом имеют длительную многолетнюю колонизацию респираторного тракта, на протяжении многих лет получают антибактериальную терапию, что безусловно приводит к формированию резистентных штаммов [5–7]. Некоторые представители НФГОб помимо приобретенной характеризуются высоким уровнем природной резистентности, что во многом ограничивает возможности применения антибактериальных препаратов [8–10].

Между тем, на рынке российских антибактериальных препаратов появились новые соединения, обладающие

потенциальной активностью в отношении рассматриваемых штаммов. Это такие препараты, как цефепим / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, биапенем.

Биапенем представляет собой новый антибиотик группы карбапенемов. В проводимых ранее исследованиях отмечена более высокая микробиологическая эффективность биапенема по отношению к другим препаратам группы карбапенемов [11]. В 2024 г. препарат вошел в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов), что еще раз подчеркивает его высокий микробиологический и клинический потенциал. Однако в актуальной версии российских нормативных документов по определению чувствительности к антибактериальным препаратам отсутствуют критерии в отношении данного препарата [12, 13].

В то же время препараты цефепим / сульбактам и пиперациллин / тазобактам входят в протоколы лечения респираторных осложнений при муковисцидозе [14]. В отношении ряда микроорганизмов вопрос о критериях ранжирования по категориям чувствительности и резистентности по данным препаратам также не определен [14, 15].

Учитывая вышеизложенное, вопрос определения микробиологической эффективности биапенема, пиперациллина / тазобактама и цефепима / сульбактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом, имеет высокое практическое значение.

Цель – оценить распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов цефепим / сульбактам, биапенем,

пиперацillin / тазобактам в отношении 100 штаммов грамотрицательных бактерий (*P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, *Chryseobacterium spp.*), выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен отбор 100 штаммов бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации. Среди них 69 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*.

Идентификация всех выделенных культур проводилась с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии (Bruker, Германия). Определение значений МПК было проведено в отношении 3 антимикробных препаратов: цефепим / сульбактама, пиперацillin / тазобактам, биаленем.

Подготовка культур, инокуляция планшетов, культивирование и оценка результатов исследования проводились в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010¹.

¹ Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. 2012. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200083430>.

● **Рисунок 1.** Распределение показателей минимальных подавляющих концентраций цефепима / сульбактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

● **Figure 1.** Distribution of Cefepim/sulbactam minimum suppressive concentrations indices in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение значений МПК цефепима / сульбактама

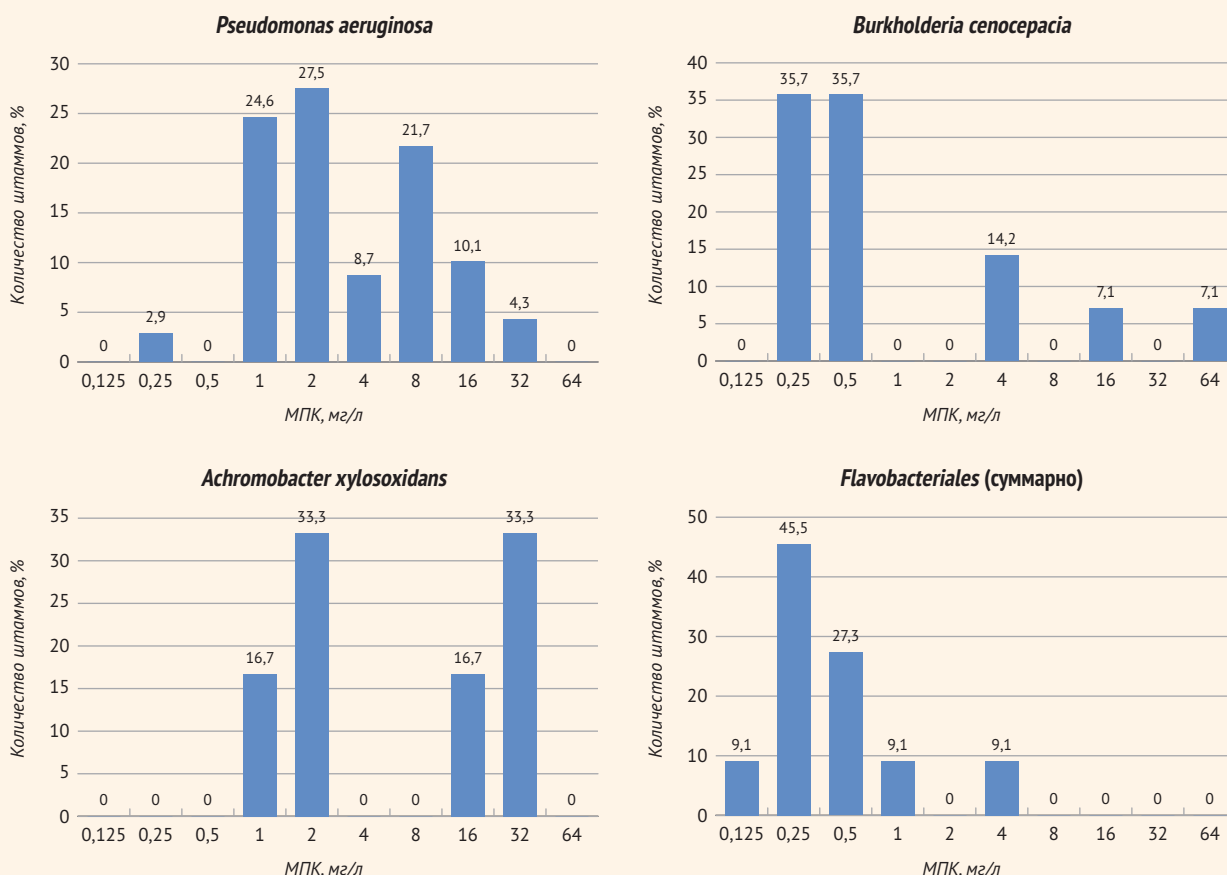
Pseudomonas aeruginosa. Результаты и критерии. Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2024-02) в отношении цефепима / сульбактама не определены пограничные значения. При необходимости определения чувствительности следует определить МПК и оценить результат в соответствии с пограничными значениями для цефепима ($Ч \leq 0,001$, $p > 8$ мг/л). Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

Результаты распределения показателей значений МПК цефепима / сульбактама в отношении исследованных штаммов представлены на *рис. 1*.

Среди исследуемых изолятов показатель МПК < 8 мг/л установлен в отношении 59 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* из 69 (85,5%). Данный факт позволяет говорить о высоком уровне чувствительности штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом к цефепиму / сульбактаму.

У 7 (10,2%) штаммов показатель значений МПК составил 16 мг/л, у 3 (4,4%) – 32 мг/л.

Burkholderia cenocepacia. Результаты и критерии. В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных



значений в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов по 5 (35,7%) имели показатели МПК 0,25 и 0,5 мг/л соответственно, 2 (14,4%) – значение МПК 4 мг/л. Таким образом, показатель МПК до 8 мкг/л отмечен у 85,8% штаммов. По 1 (7,1%) штамму соответственно имели показатели МПК 16 и 64 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. Результаты и критерии. В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов 1 (16,7%) имел показатель МПК 1 мг/л и 2 (33,3%) штамма показатель МПК 2 мг/л. Таким образом, 50% изолятов имели значения МПК ≤ 2 мг/л. В то же время 1 (16,7%) штамм и 2 (33,3%) штамма соответственно имели показатели МПК 16 и 32 мг/л.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). В отношении указанной группы микроорганизмов критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без

побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

В отношении всех исследуемых штаммов полученные значения МПК находились в диапазоне до 4 мг/л. При этом по 1 (9,1%) штамму имели показатели 0,125, 1 и 4 мг/л соответственно; 45,4% штаммов – МПК 0,25 мг/л и 27,3% штаммов МПК 0,5 мг/л.

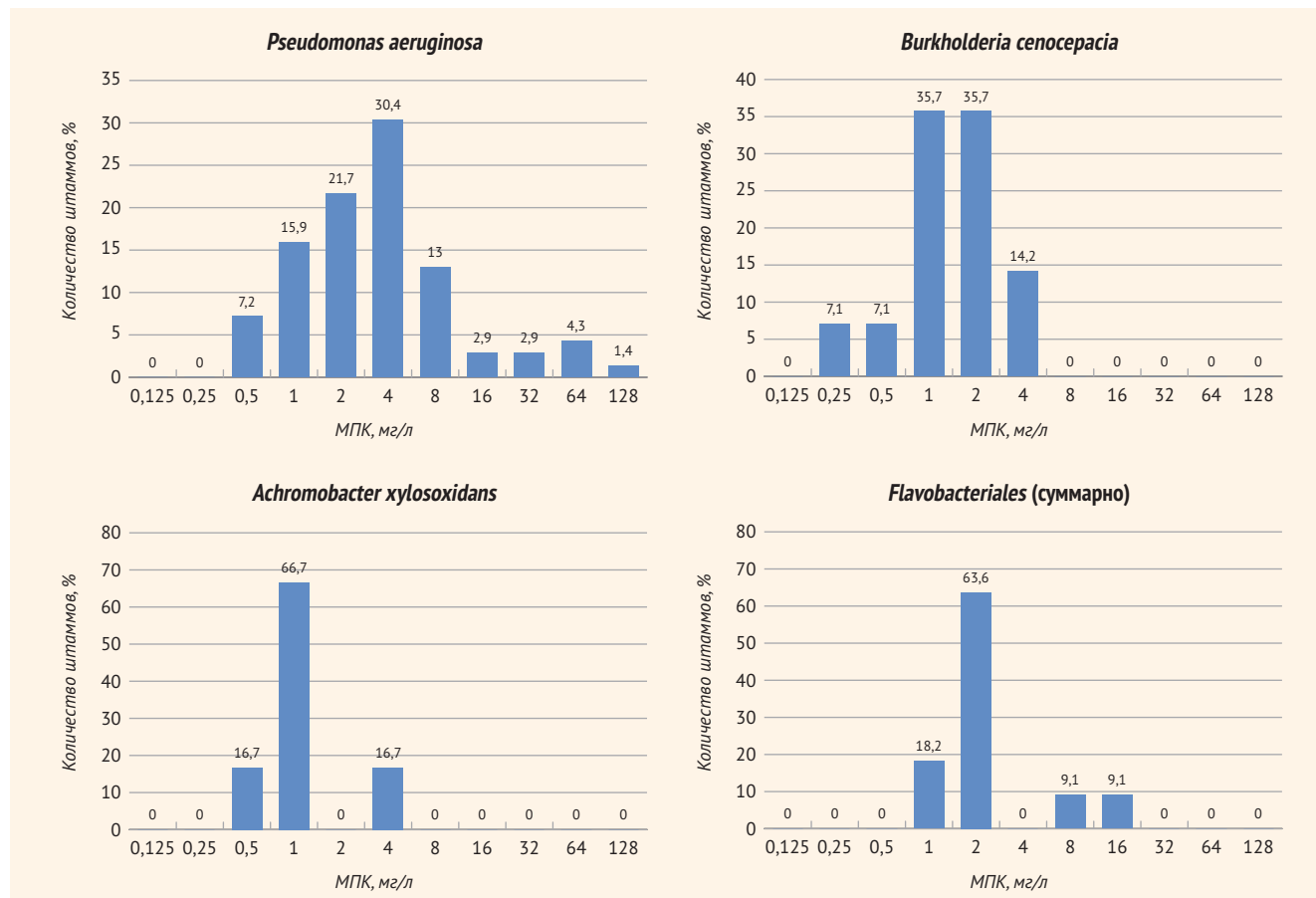
Распределение значений МПК пиперациллина / тазобактама

Pseudomonas aeruginosa. Результаты и критерии. Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (версия 2024-02) в отношении пиперациллина / тазобактама определены критерии показателей резистентности при значении МПК более 16 мг/л.

Среди исследуемых штаммов 91,3% имели уровень значений МПК в диапазоне до 16 мг/л, что свидетельствует о высоком уровне чувствительности изолятов к данному препарату. В отношении 2,9% штаммов показатель МПК составил 32 мг/мл, для 4,4% – 64 мг/л, и для 1,5% – 128 мг/л.

Суммарные данные о распределении показателей МПК пиперациллина / тазобактама в отношении исследованных штаммов представлены на рис. 2.

- **Рисунок 2.** Распределение показателей минимальных подавляющих концентраций пиперациллина / тазобактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом
- **Figure 2.** Distribution of Piperacillin/tazobactam minimum suppressive concentrations indices in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis



Burkholderia cenocepacia. **Результаты и критерии.** В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Значения МПК всех исследованных штаммов находились в диапазоне до 4 мг/л, что позволяет предположить возможность их практического применения. При этом для 7,1% штаммов соответственно значения МПК составили 0,25 и 0,5 мг/л. По 35,7% штаммов имели показатели МПК 1 и 2 мг/л соответственно; 14,3% штаммов – МПК 4 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. **Результаты и критерии.** У указанного микроорганизма критерии резистентности в отношении пиперациллина / тазобактама показатели резистентности определены в значениях >4 мг/л.

Все исследуемые штаммы показали значения МПК в отношении тестируемого препарата менее или равное 4 мг/л. При этом показатели 0,5 и 4 мг/л отмечены для 16,7% штаммов соответственно. Для 66,6% показатель составил 1 мг/л. Таким образом, все исследованные штаммы сохраняли высокий уровень чувствительности к пиперациллину / тазобактаму.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). В отношении указанной группы микроорганизмов критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

В отношении бактерий указанной группы все показатели МПК находились в пределах до 16 мг/л. При этом значения МПК 1 мг/л отмечено для 18,2% штаммов, значение 2 мг/л для 63,6% штаммов и по 9,1 штаммов имели уровни показателей МПК 8 и 16 мг/л соответственно.

Распределение значений МПК биапенема

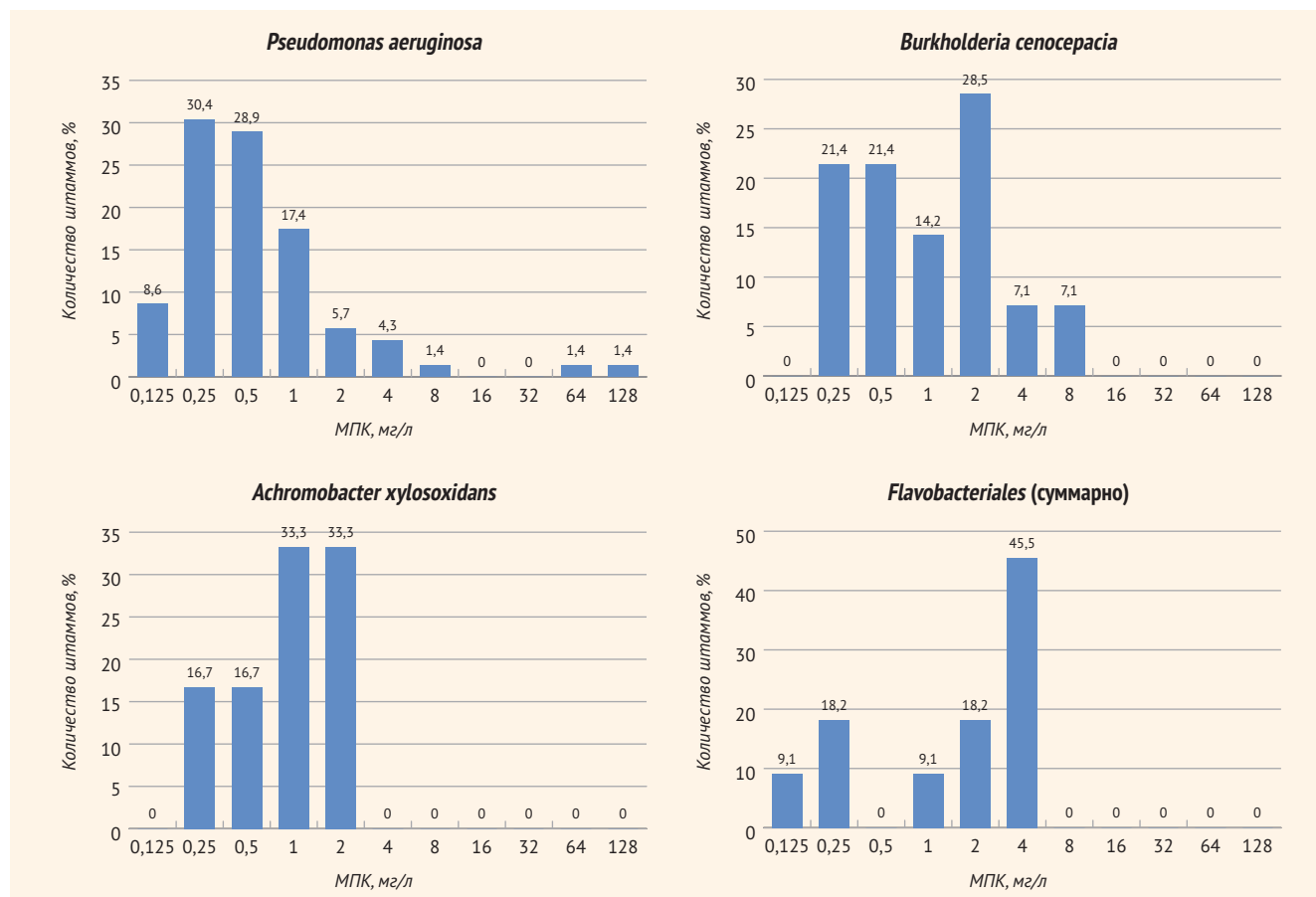
В отношении препарата биапенем критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Суммарное распределение показателей МПК биапенема в отношении исследуемых изолятов представлено на рис. 3.

Pseudomonas aeruginosa. **Результаты и критерии.** Для подавляющего большинства изолятов получены значения

● **Рисунок 3.** Распределение показателей значений минимальных подавляющих концентраций биапенема в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

● **Figure 3.** Distribution of indicators of Biapenem minimum suppressive concentrations values in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis



МПК до 4 мг/л, что представляется как достижимые значения показателей.

Burkholderia cenocepacia. Результаты и критерии. Для подавляющего большинства изолятов получены достижимые значения показателей МПК. Лишь 7,1% штаммов демонстрировали значения показателей МПК 8 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. Результаты и критерии. Для подавляющего большинства изолятов получены достижимые значения показателей МПК. Лишь 7,1% штаммов демонстрировали значения показателей МПК 8 мг/л.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). Для всех исследованных изолятов показатели МПК находились в диапазоне до 4 мг/л включительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлено, что значение МПК препарата цефепим / сульбактам у большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а именно для 85,5% изолятов, составило менее 8 мг/л. В отношении препарата пиперацillin / тазобактам 91,3% исследуемых изолятов имели значение МПК в диапазоне до 16 мг/л. Эти данные говорят о высоком уровне чувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом касательно данных препаратов.

Ввиду отсутствия критериев оценки показателей МПК цефепима / сульбактама, пиперациллина / тазобактама, биаленема в отношении *Burkholderia cenocepacia*, оценить полученные результаты с точностью не представляется возможным. Тем не менее стоит отметить, что у большинства штаммов данного микроорганизма (85,5%) значение МПК цефепима / сульбактама составило до 8 мг/л;

значения МПК пиперациллина / тазобактама у всех штаммов находились в диапазоне до 4 мг/л. Эти данные позволяют предположить возможность практического применения данных препаратов.

При исследовании значений показателей МПК цефепима / сульбактама в отношении *Achromobacter xylosoxidans*, для которого отсутствуют критерии интерпретации, 50% изолятов имели значения МПК ≤ 2 мг/л. Все исследуемые штаммы данного микроорганизма показали значение МПК пиперациллина / тазобактама ≤ 4 мг/л, что говорит о микробиологической эффективности, т.к. входит в диапазон чувствительности по отношению к тестируемому препарату.

Относительно представителей порядка *Flavobacteriales* критерии оценки показателей МПК цефепима / сульбактама, пиперациллина / тазобактама и биаленема не определены, однако стоит отметить, что все штаммы продемонстрировали значения МПК до 4, 16 и 4 мг/л соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство исследуемых штаммов имели достижимые значения показателей МПК в отношении испытуемой группы препаратов, что говорит об их микробиологической эффективности относительно грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cenocepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, представители порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторного тракта пациентов с муковисцидозом.



Поступила / Received 20.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 08.11.2024

Список литературы / References

- Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kashirskaya NYu, Krasovsky SA, Starinova MA, Amelina EL et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
- Тронза ТВ, Воронкова АЮ, Федотова НЯ, Фатхуллина ИР, Тиванова ЕВ, Плоскирева АА и др. Частота выделения и чувствительность изолятов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* из нижних дыхательных путей к антимикробным препаратам у детей с муковисцидозом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(1):62–68. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68>.
- Tronza TV, Voronkova AY, Fedotova NYa, Fatkhullina IR, Tivanova EV, Ploskireva AA et al. The frequency and sensitivity to antimicrobial drugs of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2023;12(1):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68>.
- Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Бурмистров ЕМ, Медведева ОС, Русакова ЕВ и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia* complex, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(1):14–23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>.
- Avetisyan LR, Shaginyan IA, Chernukha MYu, Burmistrov EM, Medvedeva OS, Rusakova EV et al. Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2020;19(1):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>.
- Зубова КВ. Бактерии порядка *Flavobacteriales*: экологические особенности и клиническое значение в развитии патологии человека: обзор. *Вестник Пермского университета. Сер. Биология*. 2023;1(1):58–64. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-58-64>.
- Zubova KV. The order *Flavobacteriales*: ecological features and clinical significance in the development of human pathology: review. *Bulletin of the Perm University. Ser. Biology*. 2023;1(1):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-58-64>.
- Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413–426. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-021447>.
- Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(3):319–324. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834604f2>.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):29–36. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
- Чеботарь ИВ, Бочарова ЮА, Маянский НА. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):308–319. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-pseudomonas-aeruginosa-k-antibiotikam-i-ih-regulyatsiya/viewer>.
- Chebota IV, Bocharova YuA, Mayansky NA. Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017;19(4):308–319. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-pseudomonas-aeruginosa-k-antibiotikam-i-ih-regulyatsiya/viewer>.

9. Куцевалова ОЮ, Покудина ИО, Розенко ДА, Мартынов ДВ, Каминский ИЮ. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91–96. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
Kutsevalova OYu, Pokudina IO, Rozenko DA, Martynov DV, Kaminsky MYu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
10. Лямин АВ, Золотов МО, Кондратенко ОВ, Максимова ЕА, Исмагуллин ДД, Бочкарева ПВ. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023;17(20):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.
Lyamin AV, Zolotov MO, Kondratenko OV, Maksimova EA, Ismatullin DD, Bochkareva PV. Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.
11. Яковлев СВ, Суворова МП. Биापнем: клинко-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(5–6):81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.
Yakovlev SV, Suvorova MP. Biapnem: clinical and microbiological characteristics and discussion of the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. The point of view of clinical pharmacologists. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2022;67(5–6):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.
12. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Усачева МВ, Крылова НА. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017;27(2):298–301. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
Amelina EL, Krasovskiy SA, Usacheva MV, Krylova NA. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):298–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
13. Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;15(11):29–45. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
Petrova NV, Kondratyeva EI, Krasovsky SA, Polyakov AV, Ivashchenko TE, Pavlov AE et al. National consensus project "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment" Section "Genetics of cystic fibrosis. Molecular genetic diagnosis in cystic fibrosis". *Medical Genetics*. 2016;15(11):29–45. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
14. Гомон ЮМ. Пиперацillin-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>.
Gomon Yu M. Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real clinical practice. *Real Clinical Practice: Data and Evidence*. 2023;3(3):1–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>.
15. Яковлев СВ, Суворова МП, Быков АО, Журовель СВ, Попугаев КА, Кулагина ЛЮ и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Макситам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):49–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>.
Yakovlev CV, Suvorova MP, Bykov AO, Zhuravel SV, Popugaev KA, Kulagina LYu et al. Open-Label, Multicenter, Observational Study of The Effectiveness of The Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) In Patients With Intra Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(11-12):49–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Кондратенко
 Концепция и дизайн исследования – Д.А. Кокорев
 Написание текста – Р.Р. Галиева
 Сбор и обработка материала – Р.Р. Галиева
 Обзор литературы – О.Н. Гаврилова
 Анализ материала – О.В. Кондратенко
 Статистическая обработка – П.В. Бочкарева
 Редактирование – Р.Р. Галиева
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Кондратенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Kondratenko
 Study concept and design – Daniil A. Kokorev
 Text development – Regina R. Galieva
 Collection and processing of material – Regina R. Galieva
 Literature review – Olga N. Gavrilova
 Material analysis – Olga V. Kondratenko
 Statistical processing – Polina V. Bochkareva
 Editing – Regina R. Galieva
 Approval of the final version of the article – Olga V. Kondratenko

Информация об авторах:

Галиева Регина Руслановна, специалист лаборатории образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; r.r.galieva@samsmu.ru
Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, врач-бактериолог, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kondratenko@samsmu.ru
Гаврилова Ольга Николаевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; O.n.gavrilova@samsmu.ru
Кокорев Даниил Андреевич, специалист лаборатории генетических технологий в микробиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; D.a.kokorev@samsmu.ru
Бочкарева Полина Владимировна, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Information about authors:

Regina R. Galieva, Specialist of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; r.r.galieva@samsmu.ru
Olga V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Bacteriologist, Head of Laboratory Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics; Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kondratenko@samsmu.ru
Olga N. Gavrilova, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; O.n.gavrilova@samsmu.ru
Daniil A. Kokorev, Specialist at the Laboratory of Genetic Technologies in Microbiology Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; D.a.kokorev@samsmu.ru
Polina V. Bochkareva, Specialist at the Laboratory of Cultural and Proteomic Studies in Microbiology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Азитромицин – антибиотик и не только...

А.А. Визель[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

А.Ш. Залилова, <https://orcid.org/0009-0007-6197-1600>, lisarises@yandex.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Аннотация

Антибактериальная терапия является обязательным компонентом лечения бактериальных респираторных инфекций. В последнее десятилетие отмечен рост устойчивости респираторных патогенов к разным классам антибиотиков. Целью данного обзора был анализ публикаций по азитромицину как макролиду, обладающему антибактериальными и неантибактериальными свойствами. Проводимые в мире исследования свидетельствуют о неоднородности как частоты применения азитромицина, так и резистентности к нему, но в целом происходит рост значений его минимальной ингибирующей концентрации в отношении возбудителей инфекций, при которых показано применение макролидов. К расширению клинического опыта применения этого азалида привела пандемия COVID-19, показавшая достаточную безопасность препарата. Однако последние большие ретроспективные исследования показали нецелесообразность его этиотропного применения при этой вирусной инфекции, ограничиваясь только доказанными случаями развития бактериальной пневмонии, вызванной патогенами, чувствительными к макролидам. Одним из путей оптимизации применения азитромицина является его совместное применение с другими препаратами, дающими синергизм в клинической эффективности. Важным свойством азитромицина, обеспечивающим его клиническую эффективность, является его способность влиять на воспалительные процессы в дыхательных путях, состояние респираторного эпителия. Противовоспалительные свойства азитромицина используются в разных областях медицины, включая травматологию, гинекологию и стоматологию. Клиническая эффективность антибиотиков определяется их рациональным применением, приверженностью пациентов и удобством лекарственной формы. В связи с этим ведутся работы по созданию удобных для приема внутрь форм, преодолению горького вкуса. В этом направлении достигнуты определенные успехи отечественных разработчиков по внедрению диспергируемой формы азитромицина.

Ключевые слова: азитромицин, инфекции, неантибактериальные свойства, диспергируемые формы

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ, Залилова АШ. Азитромицин – антибиотик и не только... *Медицинский совет*. 2024;18(20):168–175. <https://doi.org/10.21518/ms2024-375>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Azithromycin: Antibiotic and not only...

Alexander A. Vigel[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vigel, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Alina Sh. Zalilova, <https://orcid.org/0009-0007-6197-1600>, lisarises@yandex.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Antibacterial therapy is an essential component of treatment for bacterial respiratory infections. The last decade has seen an increase in resistance of respiratory pathogens to different classes of antibiotics. The purpose of this review was to analyze publications on azithromycin, a macrolide with both antibacterial and non-antibacterial properties. Studies conducted worldwide indicate heterogeneity in both the frequency of azithromycin use and resistance to it, but in general, there is an increase in the values of its minimum inhibitory concentration against pathogens for which the use of macrolides is indicated. The COVID-19 pandemic has led to an expansion of clinical experience with the use of this azalide, demonstrating sufficient safety of the drug. However, recent large retrospective studies have shown the inappropriateness of its etiotropic use in this viral infection, limiting it only to proven cases of bacterial pneumonia caused by pathogens sensitive to macrolides. One of the ways to optimize the use of azithromycin is its combined use with other drugs that provide synergy in clinical effectiveness. An important property of azithromycin, ensuring its clinical effectiveness, is its ability to affect inflammatory processes in the respiratory tract, the state of the respiratory epithelium. The anti-inflammatory properties of azithromycin are used in various fields of medicine, including traumatology, gynecology and dentistry. The clinical effectiveness of antibiotics is determined by their rational use, patient compliance and convenience of the dosage form. In this regard, work is underway to create forms convenient for oral administration, to overcome the bitter taste. In this direction, certain successes have been achieved by domestic developers in the introduction of a dispersible form of azithromycin.

Keywords: azithromycin, infections, non-antibacterial properties, dispersible forms

For citation: Vigel AA, Vigel IYu, Zalilova ASH. Azithromycin: Antibiotic and not only... *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-375>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотик азитромицин (АЗМ) был синтезирован в 1980 г. и в 1988 г. появился на фармацевтическом рынке Восточной Европы, позднее – в Западной Европе и США. В России препарат применяется с 1991 г. [1]. АЗМ был первым азалидным антибиотиком с отличной от других макролидов фармакокинетикой. Он получен из эритромицина, в лактонное кольцо которого включен метилзамещенный атом азота, что сделало лактонное кольцо 15-членным [2, 3].

Обратиться к литературе и подготовить этот обзор нас подтолкнуло часто высказываемое мнение о том, что после COVID-19 значимость этого антибиотика уменьшилась, а резистентность сильно возросла, а также рост числа публикаций, посвященных макролидам не только как антибиотикам, но и как иммунолидам со значимыми неантибактериальными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Биодоступность АЗМ составляет примерно 37%, а концентрации в тканях превышают концентрации в сыворотке до 100 раз после однократного приема АЗМ в дозе 500 мг. Высокая концентрация препарата в фагоцитах повышает его эффективность при лечении инфекций. АЗМ предотвращает рост бактерий, вмешиваясь в синтез их белка. Он связывается с субъединицей 50S бактериальной рибосомы и таким образом ингибирует трансляцию матричной РНК (мРНК). Снижение синтеза белка коррелирует с увеличением концентрации макролида. Скорость прохождения мембраны неионизированной формы АЗМ выше, и это может быть причиной повышенной антимикробной активности АЗМ при щелочном pH [3].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПАТОГЕНОВ К АЗИТРОМИЦИНУ

В большом аналитическом обзоре была представлена эпидемиология резистентности различных возбудителей к АЗМ. Так, в Южной Америке, на Карибах, резистентность *Neisseria gonorrhoeae* составляла 10%. При оценке *in vitro* устойчивости к АЗМ 10 штаммов *Haemophilus influenzae* минимальные ингибирующие концентрации (МИК) увеличились более чем в 4 раза. Оценка восприимчивости к макролидам 6382 клинических изолятов *H. influenzae* изучалась в течение 4-летнего периода и показала, что у 1,3% изолятов МИК были >4 мкг/мл. Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к АЗМ в этом регионе достигала 50%, а *Treponema pallidum* – 37,1%. В разных странах Азии резистентность *N. gonorrhoeae* варьировала от 28,6 до 3,6%. В двух исследованиях, из Китая и Ирана, резистентность к АЗМ изолятов *Legionella pneumophila* была 16,8 и 29,9% соответственно. Устойчивость к АЗМ изолятов *H. influenzae* варьировала от 10% изолятов, протестированных в 2014 г., до 17,4% в 2018 г. в двух исследованиях из Ирана. В Европе (в Нидерландах) в период с 2012 по 2015 г. доля резистентности к АЗМ у *N. gonorrhoeae* составила 1,2%, а распространенность изолятов с промежуточными МИК (>0,25 и ≤0,5 мг/л) увеличилась с 3,7% в 2012 г.

до 8,6% в 2015 г. В Африке уровень резистентности изолятов *N. gonorrhoeae* в двух исследованиях, проведенных в Уганде и Зимбабве, варьировал от 2,7% в 2008–2009 гг. до 20% в 2015–2016 гг. соответственно. Был сделан вывод о постепенном повсеместном росте резистентности патогенов разных групп к АЗМ [4]. В Кабардино-Балкарии при изучении 89 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом за период 2017–2019 гг., резистентность чаще была к АЗМ (40,6%), цефепиму (68,8%), оксациллину (43,8%) [5].

Следует отметить, что в целом в мире происходит закономерный рост резистентности патогенов к применяемым антибактериальным препаратам. Так, португальские исследователи впервые сообщили о повышенной МИК антибиотиков первой и других линий (включая АЗМ, фторхинолоны и амоксициллин с клавулановой кислотой, обычно используемых для лечения пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в Португалии) в португальских штаммах *L. pneumophila* [6]. Китайские исследователи отметили, что при ВП частота положительных результатов ПЦР (полимеразная цепная реакция) на пневмококк сопоставима с данными по *Mycoplasma pneumoniae*, что указывает на значимость применения макролидов. Показатель положительных результатов ПЦР *M. pneumoniae* у взрослых в Пекине составил 17,9%, а по резистентной к макролидам *M. pneumoniae* – 10,48%. Был отмечен рост МИК всех штаммов по *M. pneumoniae* к эритромицину и АЗМ [7].

СИНЕРГИЗМ АЗИТРОМИЦИНА С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

При лечении малярии в отношении *Plasmodium falciparum* отмечен синергизм эффекта при сочетании АЗМ с хинолонами. В отношении *Pseudomonas aeruginosa* показан синергизм действия с ципрофлоксацином, вероятно, в связи с влиянием на образование биопленок. В отношении *Escherichia coli* синергизм АЗМ установлен с колистином (полимиксином Е), в отношении *N. gonorrhoeae* – с цефтриаксоном [4].

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АЗИТРОМИЦИНА

Несмотря на рост резистентности к макролидам и АЗМ в частности, в клинической практике их применение сопровождается хорошими результатами. Применение АЗМ для лечения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей регулирует межклеточный контакт между эпителиальными клетками дыхательных путей. Гиперсекреция слизи в дыхательных путях является важным компонентом хронических заболеваний органов дыхания. Муцин 5AC (MUC5AC) является основным, продуцируемым эпителиальными клетками дыхательных путей, а его гиперсекреция является признаком различных воспалительных заболеваний легких. Недавно было обнаружено, что матриксная металлопептидаза-9 участвует в гиперсекреции слизи. АЗМ может ингибировать способность фактора некроза опухоли-α (TNF-α) индуцировать выработку интерлейкина (IL) 8. Обзор литературы показал, что

АЗМ может быть полезным для ингибирования продукции MUC5AC, матриксной металлопротеазы-9 и IL-8 в эпителиальных клетках дыхательных путей. Кроме того, недавние исследования начали оценивать активацию сигнальных путей митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) в ответ на АЗМ. Понимание этих новых разработок может быть полезным для клинической практики [8].

В экспериментах на крысах было показано, что АЗМ увеличивал продукцию IL-10 и снижал продукцию IL-12 макрофагами типа M1. Цитокиновые сдвиги IL-10/IL-12 тесно коррелировали со способностью АЗМ снижать нейротоксичность макрофагов. Препарат снижал экспрессию генов IL-1 β , IL-6, соответствующих M1-фенотипу, на 3-й день после повреждения спинного мозга, в то время как самые низкие (10 мг/кг) и самые высокие (160 мг/кг) дозы увеличивали экспрессию генов IL-10 и аргиназы, соответствующих M2-фенотипу, на 7-й день после травмы [9]. В эксперименте на модели острого повреждения легких АЗМ способствовал поляризации M2 макрофагов RAW264.7, подвергшихся воздействию липополисахаридов, и ослаблению вызванного им повреждения альвеолярных клеток MLE-12 посредством инактивации Mettl3-опосредованного пути NF- κ B [10].

Крайне интересны результаты сравнения противовоспалительной активности четырех 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, олеандомицин), одного 15-членного (АЗМ) и трех 16-членных макролидов (мидекамицин, джозамицин, левомицин) с использованием модели отека подушечек лап крысы, вызванного каррагинаном. Все 14- и 15-членные антибиотики-макролиды достоверно подавляли развитие отеков. И, наоборот, ни один из 16-членных макролидных антибиотиков не ингибировал рост отека [11].

В работе отечественных ученых у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) АЗМ подавлял синтез IL-4 и CXCL8 NK и NKT-подобными клетками, а теофиллин ингибировал продукцию IL-4 этими лимфоцитами. Сочетание АЗМ и будесонида оказывало более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию IL-4 и CXCL8 NK и NKT-подобными клетками, чем действие любого из этих препаратов. Полученные данные демонстрируют преимущества комбинированного использования ингаляционных глюкокортикоидов совместно с АЗМ для лечения ХОБЛ [12]. Известно, что применение АЗМ рекомендовано при ХОБЛ тяжелого течения. В Кокрейновской библиотеке мы находим метаанализ, который подтверждает целесообразность длительного применения макролидов при ХОБЛ для увеличения времени до следующего обострения, улучшения качества жизни и снижения серьезных нежелательных явлений. Авторы отметили, что, учитывая компромисс между эффективностью, безопасностью и риском резистентности к антибиотикам, их профилактическое применение может быть лучше всего зарезервировано для пациентов, у кого есть частые обострения [13].

Обзор литературы показал, что одним из ключевых аспектов развития хронического воспаления дыхательных путей (например, ХОБЛ) является утрата защитного эпителиального барьера вследствие воздействия патогенов

и загрязнителей. Показано, что АЗМ со временем усиливает барьерные свойства эпителиальных клеток дыхательных путей. Авторы подчеркнули, что основные неантибактериальные эффекты макролидов складываются из противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, подавления секреции слизи и могут в перспективе применяться при лечении воспалительных заболеваний, связанных с повреждением эпителия дыхательных путей, для усиления барьерных свойств эпителия [14].

АЗМ подтверждал противовоспалительное действие в различных исследованиях. Например, он снижает экспрессию мРНК TNF- α , уровни белка TNF- α и активность связывания ДНК NF- κ B в клеточных линиях пациентов с муковисцидозом (CF) после подтверждения более высокой скорости экспрессии мРНК TNF- α , уровней белка TNF- α и активности связывания ДНК NF- κ B в клеточных линиях CF по сравнению с изогенными не-CF клеточными линиями. АЗМ влияет на нейтрофилы напрямую и косвенно. Прямые эффекты включают снижение высвобождения IL-8 и инфильтрации нейтрофилами дыхательных путей, дегрануляцию и деградацию внеклеточной миелопероксидазы, снижение окислительного взрыва нейтрофилов и снижение продукции лейкотриена B₄ (LTB₄ – мощный хемоаттрактант нейтрофилов, который стимулирует высвобождение IL-8 нейтрофилами). АЗМ также помогает макрофагам перейти от типа M1 к альтернативному фенотипу M2 *in vitro* путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов (включая IL-12 и IL-6) и изменения экспрессии поверхностных рецепторов [4].

Неантибактериальные свойства АЗМ проявились в его влиянии на частоту обострений бронхиальной астмы (БА) у взрослых. В рандомизированном контролируемом исследовании 420 пациентов с БА применение 500 мг АЗМ 3 раза в неделю снизило частоту обострений до 1,07 против 1,86 при применении плацебо. АЗМ снизил на 40% обострения при тяжелой астме, а также частоту инфекций дыхательных путей [15]. Однако в ретроспективном когортном исследовании 174 детей, госпитализированных с астмой, АЗМ не привел к статистически значимому снижению в частоте повторной госпитализации в течение 90 дней [16]. Отечественные авторы связывали эффект АЗМ при БА с влиянием на инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*. На фоне применения АЗМ отмечалось уменьшение доли инфицированных лиц, нуждающихся в постоянном приеме пероральных глюкокортикоидов, с 43 до 29%, а среди неинфицированных субъектов этот показатель (11%) остался неизменным [17].

Стоит отметить результаты исследований о влиянии макролидов на пациентов с риском развития осложнений инфекций. Так, авторы исследования рассмотрели влияние терапии макролидами (эритромицин, кларитромицин и АЗМ) на 30- и 90-дневную смертность у пациентов с тяжелым сепсисом, вызванным пневмонией. Ретроспективное когортное исследование было проведено в двух университетских больницах третьего уровня. В многофакторном анализе применение макролидов ассоциировалось со снижением смертности через 30 (относительный риск (ОР) 0,3; 95%-й доверительный интервал (ДИ)

0,2–0,7) и 90 дней (ОР 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6) у пациентов с тяжелым сепсисом, в том числе с макролидрезистентными патогенами (ОР 0,1; 95% ДИ 0,02–0,50) [18].

В системном анализе публикаций результатов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований бронхолитов у детей было показано, что АЗМ может значительно сократить время до купирования хрипов и частоту обнаружения *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. pneumoniae* в носоглоточной области [19]. На 20 штаммах *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями эндопротезирования крупных суставов по методу O'Toole, качественно оценивали биопленкообразующую способность штаммов *P. aeruginosa* и количественно – на спектрофотометре Epoch. Установлен зависящий от дозы эффект АЗМ: концентрации от 0,01 до 0,1 мкг/мл вызывали стимуляции биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей перипротезной инфекции. Увеличение концентрации АЗМ до 1,0–10,0 мкг/мл приводило к снижению биопленкообразования у исследуемых штаммов микроорганизмов [20].

Было отмечено, что АЗМ может значительно подавлять образование и подвижность биопленки у *P. aeruginosa*. Также сообщалось об ингибировании массы биопленки у *Porphyromonas gingivalis* среди изолятов, обработанных АЗМ. В сочетании с дапсоном АЗМ может снижать уровень гликозаминогликана и прочность биопленок, продуцируемых изолятами *Borrelia burgdorferi*. Кроме того, в сочетании с ципрофлоксацином или рифампицином АЗМ способен полностью уничтожить биопленку *Bartonella henselae* в течение 6 дней. Антибиопленочная активность АЗМ также изучалась среди изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* и продемонстрировала, что комбинация АЗМ и тигециклина может препятствовать образованию биопленок [4]. Кокрейновские эксперты сделали вывод о том, что при муковисцидозе терапия АЗМ связана с небольшим, но постоянным улучшением дыхательной функции, снижением риска обострения и более длительным периодом до его начала в течение 6 мес. [21].

Среди неантибактериальных путей применения АЗМ – его изучение при инфекциях, которые вызывают коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), Зика, Эбола, энтеровирус и риновирусы, а также грипп А. Эти работы создали предпосылки к включению АЗМ в рекомендации многих стран для лечения COVID-19. В начале пандемии появлялись работы с громкими названиями о возрождении АЗМ в эпоху COVID-19, но авторы уже тогда проявляли осторожность, заключая, что многочисленные публикации ученых, касающиеся антибиотиков макролидного ряда для терапии COVID-2019, очень трудно назвать настоящей рекомендацией [22]. Наш анализ 395 случаев COVID-19, проведенных в период этой пандемии, был несколько более оптимистичным. АЗМ в дозе 500 мг/сут получали 77,7% пациентов (медиана лечения – 5 дней). Сам факт применения АЗМ имел высокую сопряженность с исходом болезни. Препарат получали 82,3% выздоровевших и 53,2% умерших ($p < 0,0001$), отношение шансов указывало на более высокую вероятность выживания у получавших этот макролид. Среди получавших АЗМ выздоровели 89,2% пациентов, а среди не получавших – 67%. Однако

ни день назначения препарата от начала болезни, ни длительность приема не имели сопряженности с исходом заболевания [23]. В конечном счете новые исследования убедили Всемирную организацию здравоохранения объявить о прекращении использования АЗМ (отдельно или в сочетании с гидроксихлорохином) для лечения инфекции SARS-CoV-2 [24]. Неэффективность применения АЗМ при COVID-19 подтвердил большой ретроспективный анализ данных подсистемы «Фармаконадзор», а летальные исходы при применении АЗМ были связаны с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, вызванной COVID-19 [25]. К сходному выводу пришли и итальянские исследователи. Учитывая низкую вероятность бактериальных коинфекций, повышенное потребление АЗМ в острой фазе инфекции SARS-CoV-2 не было оправданным назначением этого антибиотика [26]. Применение АЗМ при тяжелой вирусной гриппозной инфекции было связано с его значимыми противовоспалительными эффектами при дополнительном лечении макролидами у взрослых в исследовании ClinicalTrials.gov¹. АЗМ применяли совместно с осельтамивиром [27]. Разночтения в результатах его применения при COVID-19 свидетельствовали о том, что его неантибактериальная активность была недостаточна при цитокиновом шторме. Высокая частота назначений АЗМ в период пандемии позволила оценить частоту не только его эффективности, но и нежелательных явлений, поскольку кардиологи относят макролиды к препаратам риска в отношении развития нарушений ритма и проводимости. Так, в отличие от исследований, опубликованных в западных странах, риск удлинения интервала QTc присутствовал у конголезских пациентов с COVID-19, лечившихся комбинацией гидроксихлорохина и АЗМ, но с низкой частотой и без *torsades de pointes* [28].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА

Изначально было рекомендовано принимать АЗМ 500 мг в 1-й день, а затем – по 250 мг в день со 2-го по 5-й день для поддержания концентрации, что обеспечивало продолжение его действия в течение нескольких дней после прекращения приема [2, 3].

Среди недавних публикаций есть результаты открытого проспективного исследования АЗМ при инфекциях верхних дыхательных путей (острый бактериальный синусит, острый фарингитонзиллит или острый средний отит), проведенного в Дагестане. Из 100 пациентов, включенных в популяцию EVAL, глобальный ответ на излечение наблюдался у 79 (89,57%) пациентов, улучшение – у 16 (9,35%) и несостоятельность – у 5 (1,08%). Авторы отметили, что современные схемы с применением однократной суточной дозы в 500 мг обеспечивали как эффективность, так и приверженность. К преимуществам АЗМ они отнесли пролонгированный период действия, хорошую переносимость и возможность применения в удобной для пациента форме – таблетки, суспензии и растворимые формы [29].

Можно встретить публикации, в которых при сравнительном анализе лечения ВП предпочтение отдается

¹ Anti-inflammatory Effects of Macrolide Treatment in Influenza Lower Respiratory Tract Infections. ID NCT01779570. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01779570>.

респираторным фторхинолонам и их сочетаниям с цефалоспорином, а не АЗМ [30]. Ни в коей мере не оспаривая высокую эффективность респираторных фторхинолонов, логично заметить, что в действующих клинических рекомендациях они отнесены к альтернативным препаратам, их широкое применение уже привело к росту резистентности к ним. Кроме того, эти препараты важны в терапии резистентных форм туберкулеза, и пока логичнее применять макролиды с β -лактамами для сохранения респираторных фторхинолонов только для случаев отсутствия клинической эффективности стартовой терапии.

Согласно данным Научного центра экспертизы средств медицинского применения, при анализе 177 карт больных ВП комбинация цефтриаксона и АЗМ была наиболее часто назначаемой схемой, эффективность которой составила 71,9%, а схема, включающая цефотаксим и АЗМ, – 70%. По данным российских исследований МАКМАХ, проведенных в период с 2017 по 2019 г. в терапевтических отделениях лечебно-профилактических учреждений Москвы среди лиц среднего возраста, чувствительность *S. pneumoniae* к цефтриаксону составила 100%, к АЗМ – 87,5% [31]. Анализ 612 случаев ВП в том же центре подтвердил наибольшую частоту назначений комбинации цефтриаксона и АЗМ, тогда как сочетание цефалоспоринов с респираторным фторхинолоном встретилось только в 2,5% [32]. Последующий анализ, опубликованный в 2023 г., подтвердил эту тенденцию в лечении ВП: самой частой комбинацией был цефтриаксон и АЗМ (76%) при эффективности лечения в 74% случаев [33].

В одной из последних публикаций американских ученых наиболее используемой начальной схемой антибиотикотерапии был цефтриаксон и АЗМ, который был назначен 47,7% ($n = 105/220$) пациентов. При этом АЗМ был использован в сочетании с еще 5 другими антибиотиками. Каких-либо замечаний по снижению эффективности в публикации не было [34].

Британские ученые провели поиск в Medline, Embase и Central как рандомизированных (РКИ), так и нерандомизированных клинических исследований (НКИ) влияния АЗМ на кашель при респираторных заболеваниях и выявили 1240 исследований, из которых 6 (4 РКИ и 2 НКИ) были включены в метаанализ в общей сложности с участием 275 пациентов. АЗМ был связан со значительным улучшением показателей Лестерского опросника по кашлю при последующем наблюдении по сравнению с исходными показателями, однако при синтезе только данных РКИ доказательная база оказалась недостаточной. Авторы указали на необходимость проведения крупномасштабного клинического исследования пациентов с широким спектром респираторных заболеваний и достаточно сильным кашлем с анализом подгрупп отдельных областей заболевания и точного определения пациентов, у которых АЗМ будет полезен для влияния на кашель [35].

ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ФОРМЫ

Значимость применения диспергируемой формы АЗМ отражает необходимость оптимизации терапии, поскольку максимальная эрадикация микроорганизмов при его

введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время сохранения этой концентрации менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой – степень и скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Ранее было отмечено, что применение лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток обеспечивает удобство приема, точность дозирования, повышает приверженность [36].

Оптимизация клинического эффекта АЗМ достигается созданием новых лекарственных форм. Примером служат микросферы с длительным высвобождением, минуя верхний отдел желудочно-кишечного тракта. Повышение pH суспензии минимизирует высвобождение препарата из микросфер во рту и желудке из матрицы микросфер. АЗМ растворим, и эта особенность помогает контролировать высвобождение препарата. Он распространяется через поры, образованные на месте микросфер. Такая форма обеспечивает приблизительно 83% биодоступности и хорошую переносимость даже в дозе 2,0 г. Эта форма АЗМ с микросферами для перорального высвобождения была первым антибактериальным препаратом, одобренным в США для взрослых пациентов с легким или умеренно острым бактериальным синуситом или ВП [4].

Среди поиска лекарственных форм АЗМ – обработка горького вкуса посредством кубосом, которые считаются наночастицами, образующими кубические трехмерные структуры с эффектом маскировки вкуса, полученные методом пленочной гидратации. Оценивали эффективность инкапсуляции, размер частиц, а также индекс полидисперсности кубосом, нагруженных лекарственным средством. Антимикробные свойства, связанные с кубосомами, были такими же, как у обычного АЗМ. Результаты, полученные при оценке вкуса, также показали, что кубосомы вполне могут маскировать горький вкус препарата [37].

Другим решением была разработка микрокапсул, маскирующих горький вкус АЗМ, с помощью более простого и знакомого метода – технологии нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Полученные микрокапсулы характеризовались способностью маскировать вкус высвобождением *in vitro*. Биодоступность порошков, содержащих микрокапсулы АЗМ и модуляторы pH (50 мг Na_3PO_4 и 35 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$), изученная в экспериментах на кроликах, существенно не отличалась от препарата сравнения бренда. Эти результаты подтвердили возможность разработки дженериков, содержащих АЗМ [38].

Для преодоления таких проблем у детей и пожилых людей, как трудности глотания и неэффективная абсорбция, присущая АЗМ из-за плохой растворимости, горького вкуса и нестабильности в кислом состоянии желудка и достижения высокой биодоступности при пероральном приеме, были разработаны шипучие гранулы, содержащие твердую дисперсию АЗМ. Новая форма значительно повышала растворимость АЗМ – в 4 раза по сравнению со свободным препаратом, уменьшала его горечь по критериям от горького до нормального. Авторы отметили,

что новая форма удовлетворяла всем свойствам, заявленным во Вьетнамской фармакопее, и сделали вывод о том, что она может быть дополнительно исследована *in vivo* и в клинических условиях, чтобы стать потенциальной системой доставки АЗМ с высокой биодоступностью для детей и пожилых людей [39].

Опыт применения отечественной диспергируемой формы АЗМ хорошо описан гинекологами у беременных женщин с диагностированной инфекцией *Chlamydia trachomatis*. Антибактериальный препарат Азитромицин ЭКСПРЕСС (ЗАО «ЛЕККО», ГК «Фармстандарт», Россия) – один из представителей АЗМ в форме диспергируемых таблеток. Азитромицин ЭКСПРЕСС биоэквивалентен оригинальному препарату АЗМ в форме диспергируемых таблеток, согласно данным исследования биоэквивалентности². Прием антибактериального препарата отечественного производства Азитромицин ЭКСПРЕСС в виде диспергируемых таблеток сопровождался клиническим и микробиологическим выздоровлением, при этом отсутствовали как нежелательные реакции на фоне лечения, так и осложнения в ante- и постнатальном периоде [40].

² Открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное одноцентровое сравнительное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Зитромед квиктаб, таблетки диспергируемые, 500 мг (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) и Азитромицин-Тева, таблетки диспергируемые, 500 мг (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль) у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/mnn/308/cltr>; Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Азитромицин ЭКСПРЕСС (МНН: азитромицин), таблетки диспергируемые, 1000 мг (производства ОАО Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Сумамед® (МНН: азитромицин) таблетки диспергируемые, 1000 мг (производства Плива Хрватска д.о.о., Хорватия) у здоровых добровольцев. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestr-klincicheskii-issledovani/605-04.12.2018.html>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АЗМ – полусинтетический макролид, который оказывает значительное воздействие на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладает доказанным спектром неантибактериальных эффектов. Как отдельно, так и в сочетании с другими антибиотиками АЗМ успешно применялся для лечения респираторных заболеваний, таких как астма, бронхолит, ХОБЛ и муковисцидоз, кишечных инфекций, пародонтальных инфекций и инфекций, передающихся половым путем. Глобальная распространенность устойчивости к АЗМ среди бактерий растет. Устойчивость к АЗМ развивается аналогично многим другим препаратам, поэтому назначаются и изучаются синергические комбинации для борьбы с различными патогенами. Кроме того, при выборе антибактериальных препаратов важно учитывать и лекарственную форму. Азитромицин ЭКСПРЕСС – антибиотик в виде диспергируемых таблеток, выпускаемый одной из крупнейших российских фармацевтических компаний – «Фармстандарт». Среди преимуществ данной лекарственной формы следует отметить быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества, благодаря чему плавно нарастает и достигается более равномерный уровень концентрации препарата в крови, а также снижение риска нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 08.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 05.09.2024

Список литературы / References

- Greenwood D. *Antimicrobial Drugs. Chronicle of a twentieth century medical triumph*. Oxford: Oxford University Press; 2008. 464 p.
- Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):370–374. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325050-00003>.
- Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excp Relat Methodol*. 2014;39:1–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5>.
- Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e24427. <https://doi.org/10.1002/jcla.24427>.
- Хараева ЗФ, Эльгарова ДА, Каблахова НО, Блиева ЛЗ, Барокова ЕБ, Камбачокова ЗА, Эльмурзаева ДА. Антибиотикочувствительность и антилизоцимная активность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):11–15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-11-15>.
- Kharaeva ZF, Elgarova DA, Kablakhova NO, Blieva LZ, Barokova EB, Kambachokova ZA, Elmurzaeva DA. Antibiotic sensitivity and antilysozyme activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the blood of patients with sepsis. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11-12):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-11-15>.
- Minetti C, Barton R, Farley C, Spiller OB, Rodrigues R, Gonçalves P. Antimicrobial susceptibility testing reveals reduced susceptibility to azithromycin and other antibiotics in *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(7):1297–1308. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04789-9>.
- Jiang Y, Dou H, Xu B, Xu B, Zhou W, Wang H et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in several regions of China from 2013 to 2019. *Epidemiol Infect*. 2024;152:e75. <https://doi.org/10.1017/S0950268824000323>.
- Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520932104. <https://doi.org/10.1177/0300060520932104>.
- Искальева АР, Ереско СО, Айрапетов МИ. Перспектива применения азитромицина при нейровоспалении. *Forcipe*. 2021;4(51):888–889. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3626>.
- Iskalyeva AR, Eresko SO, Airapetov MI. Prospects for the use of azithromycin in neuroinflammation. *Forcipe*. 2021;4(51):888–889. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3626>.
- Xu S, Xing J, Zheng L, Su H, Zou Y, Niu Y, Di H. Azithromycin regulates Mettl3-mediated NF-κB pathway to enhance M2 polarization of RAW264.7 macrophages and attenuate LPS-triggered cytotoxicity of MLE-12 alveolar cells. *Int Immunopharmacol*. 2024;137:112426. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112426>.
- Taguchi K, Chuang VTG, Ogino H, Hara R, Iketani O, Enoki Y et al. Direct comparison of anti-inflammatory effects of 14-, 15-, and 16-membered macrolide antibiotics in experimental inflammation model induced by carrageenan in rats. *Pharmazie*. 2024;79(3):64–66. <https://doi.org/10.1691/ph.2024.3667>.
- Кадушкин АГ, Таганович АД, Мовчан ЛВ, Колесникова ТС, Ходосовская ЕВ, Шман ТВ. Влияние глюкокортикостероидов при их совместном применении с азитромицином или теофилином на продукцию цитокинов NK и NKT-подобными клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Биомедицинская химия*. 2021;67(4):352–359. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216704352>.
- Kadushkin AG, Tahanovich AD, Movchan LV, Kolesnikov TS, Khadasouskaya EV, Shman TV. The Effect of Glucocorticoids in Combination with Azithromycin or Theophylline on Cytokine Production by NK and NKT-Like Blood Cells of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2021;15:337–344. <https://doi.org/10.1134/S1990750821040053>.
- Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ, Dias S. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013198. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013198.pub2>.
- Скрябина АА, Никифоров ВВ, Шахмарданов МЗ, Застрожин МС, Сычев ДА. Неантибактериальные эффекты макролидов: обзор литературы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;4(4):20–27. <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.20>.
- Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS, Sychev DA. Non-antimicrobial effects of macrolides: literature review. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2021;4(4):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.20>.

15. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3).
16. Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. *J Asthma*. 2020;57(5):525–531. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1590590>.
17. Хамитов РФ, Пальмова ЛЮ, Новоженев ВГ. Значение антибактериальной терапии при *Chlamydia pneumoniae* инфекции у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2004;79(10):91–93. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29953>.
18. Khamitov RF, Palmova LYu, Novozhenov VG. Significance of antibacterial therapy of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with bronchial asthma. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2004;79(10):91–93. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29953>.
19. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33(1):153–159. <https://doi.org/10.1183/09031936.00054108>.
20. Che SY, He H, Deng Y, Liu EM. Clinical effect of azithromycin adjuvant therapy in children with bronchiolitis: a systematic review and Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(8):812–819. (In Chinese) <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.014>.
21. Мамонтова ИА, Бабушкина ИВ, Ульянов ВЮ, Шпиняк СП. Формирование биопленок штаммами *Pseudomonas aeruginosa* – возбудителями имплантатассоциированной инфекции крупных суставов в присутствии азитромицина. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):109. Режим доступа: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2021/2_2021.pdf.
22. Mamonova IA, Babushkina IV, Ulyanov VYu, Shpinyak SP. Biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* strains – the pathogens of implant-associated infection in larger joints in the presence of azithromycin. *Problems in Medical Mycology*. 2021;23(2):109. (In Russ.) Available at: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2021/2_2021.pdf.
23. Southern KW, Solis-Moya A, Kurz D, Smith S. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2(2):CD002203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub5>.
24. Снигирева ОА, Персов РА, Трутнева МС. Возрождение азитромицина в эпоху COVID-2019. *Школа науки*. 2020;(11):37–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gbwsgd>.
25. Snigireva OA, Persov RA, Trutneva MS. The revival of azithromycin in the era of COVID-2019. *Shkola Nauki*. 2020;(11):37–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/gbwsgd>.
26. Визель АА, Абдугалиева ДИ, Баялиева АД, Ванюшин АА, Салахова ИН, Вафина АР и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. *Практическая пульмонология*. 2020;(3):61–72. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_61.pdf.
27. Vizel AA, Abdugaliyeva DI, Bayaliyeva AD, Vanyushin AA, Salakhova IN, Vafina AR et al. The analysis of management of patients with COVID-19: experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2020;(3):61–72. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_61.pdf.
28. Khoshnood S, Shirani M, Dalir A, Moradi M, Haddadi MH, Sadeghifard N et al. Antiviral effects of azithromycin: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112682. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112682>.
29. Skryabina AA, Nikiforov VB, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS, Skryabin VYu, Sychev DA. Adverse drug reactions of macrolide therapy: analysis of spontaneous reports according to the Pharmacovigilance system. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.1.34-40>.
30. Gagliotti C, Banchelli F, Buttazzi R, Ricchizzi E, Canziani LM, Rolli M et al. Use of Azithromycin Attributable to Acute SARS-CoV-2 Infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(7):e5857. <https://doi.org/10.1002/pds.5857>.
31. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res*. 2017;144:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.05.008>.
32. Madioko Makanzu B, Makulo JR, Ndonga Mandina M, Wumba DR, Mashii Longokolo M, Situakibanza H et al. Hydroxychloroquine-azithromycin, doxycycline, and QTc prolongation in congolese patients with COVID-19: Myth or reality? *World J Virol*. 2024;13(2):90668. <https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i2.90668>.
33. Муталимова ЛР, Ханова РШ. Роль азитромицина в терапии инфекций верхних дыхательных путей. *Medicus*. 2024;(3):41–45. Режим доступа: http://scimedicus.ru/f/medicus_no_3_57_march.pdf.
34. Mutalimova LR, Khanova RSh. The role of azithromycin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Medicus*. 2024;(3):41–45. (In Russ.) Available at: http://scimedicus.ru/f/medicus_no_3_57_march.pdf.
35. Урясьев ОМ, Шаханов АВ, Коршунова ЛВ. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(4):79–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.
36. Uryasev OM, Shakhanov AV, Korshunova LV. Effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(4):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.
37. Александрова ТВ, Муслимова ОВ, Журавлева МВ, Александров АА, Городецкая ГИ, Демченкова ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>.
38. Alexandrova TV, Muslimova OV, Zhuravleva MV, Alexandrov AA, Gorodetskaya GI, Demchenkova EYu et al. Evaluation of the efficacy and safety of initial empirical antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in middle-aged people. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):118–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>.
39. Таубэ АА, Демидова ОА, Александрова ТВ, Степанов ЕА, Журавлева МВ, Аляутдин РН. Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(4):388–394. <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.4.388-394>.
40. Taube AA, Demidova OA, Alexandrova TV, Stepanov EA, Zhuravleva MV, Alyautdin RN. Analysis of antibiotic prescriptions in patients with community-acquired pneumonia in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(4):388–394. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.4.388-394>.
41. Таубэ АА, Макаренков АА, Журавлева МВ. Клинико-экономический анализ стратегий антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2023;11(3):14–23. <https://doi.org/10.30809/phe.3.2023.2>.
42. Taube AA, Makarchenkov AA, Zhuravleva MV. Clinical and economic analysis of antimicrobial therapy strategies for community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2023;11(3):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.3.2023.2>.
43. Ding H, Mang NS, Loomis J, Ortwein JK, Wei W, O'Connell EJ et al. Incidence of drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia at a safety net hospital. *Microbiol Spectr*. 2024;12(8):e0079224. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00792-24>.
44. Sykes DL, Mason P, Rahunathan N, Hart SP, Morice AH, Crooks MG. The Effect of Long-Term Azithromycin on Objective and Subjective Cough in Chronic Respiratory Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials and Noncomparative Studies. *Lung*. 2024;202:569–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00729-8>.
45. Суханов ДС, Марыушкина ВС, Азовцев ДЮ. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов. *Лечащий врач*. 2022;(3):70–75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2022/03/15438251>.
46. Sukhanov DS, Maryushkina VS, Azovtsev DYU. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs. *Lechaschi Vrach*. 2022;(3):70–75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2022/03/15438251>.
47. Zaker H, Taymouri S, Mostafavi A. Formulation and physicochemical characterization of azithromycin-loaded liposomes. *Res Pharm Sci*. 2022;18(1):49–58. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.363595>.
48. Dung PT, Trinh TD, Nguyen QH, Nguyen HM, Nguyen NC, Tran NB et al. Development of taste-masking microcapsules containing azithromycin by fluid bed coating for powder for suspension and in vivo evaluation. *J Microencapsul*. 2023;40(5):345–356. <https://doi.org/10.1080/02652048.2023.2209639>.
49. Huynh DTM, Hai HT, Hau NM, Lan HK, Vinh TP, Tran V, Pham DT. Preparations and characterizations of effervescent granules containing azithromycin solid dispersion for children and elder: Solubility enhancement, taste-masking, and digestive acidic protection. *Heliyon*. 2023;9(6):e16592. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16592>.
50. Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ, Кан НЕ, Мирзабекова ДД. Современные представления терапии урогенитального хламидиоза при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2024;(4):148–155. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.64>.
51. Tyutyunnik VL, Mikhailova OI, Kan NE, Mirzabekova DD. Modern concepts of therapy of urogenital chlamydia during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(4):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.64>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Визель**

Концепция и дизайн исследования – **А.А. Визель**

Написание текста – **И.Ю. Визель**

Сбор и обработка материала – **И.Ю. Визель, А.Ш. Залилова**

Обзор литературы – **И.Ю. Визель, А.Ш. Залилова**

Анализ материала – **А.А. Визель, И.Ю. Визель**

Редактирование – **И.Ю. Визель**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Визель**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander A. Vizel**

Study concept and design – **Alexander A. Vizel**

Text development – **Irina Yu. Vizel**

Collection and processing of material – **Irina Yu. Vizel, Alina Sh. Zalilova**

Literature review – **Irina Yu. Vizel, Alina Sh. Zalilova**

Material analysis – **Alexander A. Vizel, Irina Yu. Vizel**

Editing – **Irina Yu. Vizel**

Approval of the final version of the article – **Alexander A. Vizel**

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Залилова Алина Шаукатовна, клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; lisarises@yandex.ru

Information about authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAE, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Alina Sh. Zalilova, Clinical Resident of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lisarises@yandex.ru

Терапевтическая стратегия преодоления устойчивости к антибиотикам в бактериальных биопленках

Г.Л. Игнатова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

В.Н. Антонов, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

В статье обсуждаются вопросы преодоления устойчивости к антибиотикам в современных условиях. Основной акцент делается на образовании микроорганизмами биопленок как одного из главных механизмов антибактериальной резистентности. Одной из ключевых проблем с использованием антибиотиков для лечения биопленок является необходимость достижения требуемой минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата в месте нахождения биопленки, которая может быть в 100–800 раз больше, чем МИК для планктонных клеток. Учитывая значительные человеческие и финансовые затраты, возникает все более настоятельная необходимость в разработке новых стратегий терапевтического воздействия на биопленки. Эффективность лечения связана со способностью антимикробного агента проникать в гетерогенную структуру субстрата колонии бактерий. Показано, что способность препарата проникать в биопленку зависит от структуры матрикса, рода и штамма бактерий, а также от выбранного антибиотика. Приводятся стратегии проникновения основных антибактериальных препаратов в матрикс биопленок, в частности использование комбинированных препаратов, таких как тиамфеникола глицината ацетилцистеинат (ТГА). Обсуждаются возможности применения ТГА при различных состояниях – хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, риносинуситы. Кроме того, приводятся данные о положительном влиянии N-ацетилцистеина (НАС) на биопленки при различных других локализациях, в гастроэнтерологии, катетер-ассоциированных инфекциях. Обзор доступной медицинской литературы показывает, что НАС в комбинации с тиамфениколом обладает, помимо антибактериальных свойств, способностью влиять на образование биопленки и нарушать работу биопленок. Использование НАС может быть новой стратегией лечения хронических респираторных инфекций, связанных с колониеобразующими микроорганизмами.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, биопленки, N-ацетилцистеин, тиамфеникола глицината ацетилцистеинат, хронические респираторные инфекции

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Антонов ВН. Терапевтическая стратегия преодоления устойчивости к антибиотикам в бактериальных биопленках. *Медицинский совет*. 2024;18(20):176–182. <https://doi.org/10.21518/ms2024-486>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic strategy for overcoming antibiotic resistance in bacterial biofilms

Galina L. Ignatova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

Vladimir N. Antonov, <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

The presented article discusses the issue of overcoming antibiotic resistance in modern conditions. The main focus is on the formation of biofilms by microorganisms as one of the key mechanisms of antibacterial resistance. One of the key problems with the use of antibiotics for the treatment of biofilms is the necessity to achieve the required minimum inhibitory concentration (MIC) of the drug at the biofilm site, which may be 100–800 times greater than the MIC for planktonic cells. Considering the significant human and financial costs, there is an increasing need to develop new strategies for therapeutic intervention in biofilms. The effectiveness of treatment is linked to the ability of the antimicrobial agent to penetrate the heterogeneous structure of the bacterial colony's substrate. It has been shown that the ability of the drug to penetrate the biofilm depends on the structure of the matrix, the genus and strain of the bacteria, as well as the selected antibiotic. Strategies for the penetration of major antibacterial drugs into the biofilm matrix are provided, in particular the use of combination drugs such as thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA). The possibilities of using TGA in various conditions – chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and rhinosinusitis – are discussed. In addition, data are presented on the positive impact of N-acetylcysteine (NAC) on biofilms in various other locations, including gastroenterology and catheter-associated infections. A review of the available medical literature shows that NAC in combination with thiamphenicol possesses, in addition to antibacterial properties, the ability to influence biofilm formation and disrupt biofilm function. The use of NAC may be a new strategy for the treatment of chronic respiratory infections associated with colony-forming microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance, biofilms, N-acetylcysteine, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, chronic respiratory infections

For citation: Ignatova GL, Antonov VN. Therapeutic strategy for overcoming antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):176–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-486>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время увеличивается число лекарственно-устойчивых бактериальных инфекций, которые угрожают здоровью людей во всем мире [1]. В 2015 г. «Трехсторонний альянс», включающий в себя Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), Всемирную организацию по охране здоровья животных (ВОАХ) и Продовольственную и сельскохозяйственную Организацию Объединенных Наций (ФАО), представил Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (GAP)¹ [2]. Недавно также была учреждена Программа Организации Объединенных Наций по окружающей среде (UNEP), что привело к появлению «Четырехстороннего альянса». Разрабатываются и реализуются национальные планы действий (NAP) по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (AMR). Общая ситуация в мире по антимикробной резистентности признается ВОЗ как катастрофическая, особенно усугубившаяся во время пандемии COVID-19, что повысило риск распространения устойчивых штаммов, привело к утяжелению хронических заболеваний, увеличению случаев сепсиса и смертей. Антимикробная резистентность и антибактериальная устойчивость были объявлены ВОЗ двумя из 10 главных угроз общественному здоровью во всем мире² [2]. В глобальном масштабе предполагаемое количество смертей от инфекций с несколькими лекарственно-устойчивыми патогенами составляет примерно 700 000 в год [3].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Большая часть заболеваемости и смертности, связанных с антибактериальной резистентностью, обусловлена способностью микроорганизмов легко образовывать биопленки, что является причиной более 80% всех инфекций, особенно у пациентов, находящихся длительное время в стационарах, имеющих медицинские имплантированные устройства, такие как катетеры, костные и суставные протезы и искусственные сердечные клапаны, а также это касается ожоговых больных и пациентов с муковисцидозом [4]. Важно отметить, что биопленки часто участвуют в катетер-ассоциированных инфекциях [5]. Наличие биопленок приводит к осложнениям при жизненно важных вмешательствах, таких как эндотрахеальная интубация [6].

Биопленка – это неподвижная трехмерная матрица микроскопических организмов, которые адгезируются на поверхности пораженной ткани, образуя колонию [7].

Организмы бактерий выделяют белки и внеклеточный матрикс, которые помогают цементировать клетки на поверхности и защищают колонию от повреждения, экологических опасностей, защитных механизмов хозяина и антимикробных соединений [8]. Одной из ключевых проблем с использованием антибиотиков для лечения биопленок является необходимость достижения требуемой минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата в месте нахождения биопленки, которая может быть в 100–800 раз больше, чем МИК для планктонных клеток [8]. Сама матрица биопленки образует барьер для проникновения антибиотиков. Кроме того, бактерии биопленки могут приобретать гены резистентности от других видов бактерий с течением времени или могут развить врожденную устойчивость путем сублетального воздействия антибиотиков. Этот последний процесс впоследствии приводит к появлению популяций устойчивых микроорганизмов [9]. Формирование биопленки у пациентов позволяет легко распространять инфекции, поскольку в некоторых случаях бактериальные клетки могут оторваться от зрелых биопленок, чтобы прикрепиться к новым участкам и сформировать новые, потенциально более устойчивые колонии [10].

Учитывая значительные человеческие и финансовые затраты, возникает все более настоятельная необходимость в разработке новых стратегий терапевтического воздействия на биопленки. Эффективность лечения связана со способностью антимикробного агента проникать в гетерогенную структуру субстрата колонии бактерий. Было показано, что способность препарата проникать в биопленку сильно зависит от структуры матрикса, рода и штамма бактерий, а также от выбранного антибиотика [11]. Было продемонстрировано, что внеклеточная ДНК, являющаяся составляющей частью данной структуры, вызывает устойчивость к антибиотикам [12]. Кроме того, на устойчивость биопленок к антибиотикам значительно влияют бактериальные экзополисахариды (EPS), которые являются ключевым компонентом в формировании и поддержании жизнедеятельности биопленок. Производство EPS служит адаптивным механизмом, при этом бактерии синтезируют их в стрессовых условиях, включая воздействие антибиотиков [13]. Уменьшенное проникновение через матрицу EPS представляет собой механизм, с помощью которого биопленки сопротивляются антибиотикам [13]. Факторы, влияющие на проникновение антибиотиков, включают увеличение толщины биопленки, эффективность диффузии препарата, а также концентрацию и продолжительность вводимого антибиотика. Кроме того, медленная или неполная диффузия антибиотиков может задерживать их в биопленке, что приводит к их инактивации ферментами внеклеточного матрикса [14].

¹ World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf> (accessed on 20 August 2024).

² World Health Organization. One Health Joint Plan of Action (2022–2026): Working Together for the Health of Humans, Animals, Plants and the Environment; WHO: Geneva, Switzerland; 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240059139>.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Комбинированная терапия в настоящее время стала терапевтической стратегией лечения большинства инфекций, протекающих с образованием биопленки. Было показано, что сочетание антибиотиков с другими агентами, такими как N-ацетилцистеин, значительно снижает количество биопленок [15]. Кроме того, некоторые возможные компоненты, включая катехиновую, протокатехиновую и ванилиновую кислоты, проявляют синергетические эффекты в сочетании с антибиотиками, ингибируя бактериальную адгезию и, таким образом, образование биопленки [16].

В связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности внебольничных возбудителей респираторных заболеваний возникает необходимость в пересмотре подходов к антибактериальной терапии (АБТ) и оценке потенциальной возможности использования топических аэрозольных препаратов для терапии данных инфекций, вызванных респираторными патогенами. Одним из таких может рассматриваться тиамфеникола глицината ацетилцистеинат (ТГА). Данный интерес обусловлен специфическими свойствами его компонентов – антибиотика тиамфеникола и муколитика N-ацетилцистеина (НАС).

Тиамфеникол относится к группе амфениколов и является метилсульфонильным аналогом хлорамфеникола. Обладая сходной активностью, тиамфеникол, в отличие от хлорамфеникола, характеризуется значительно меньшей миело- и гепатотоксичностью. Тиамфеникол активен в отношении многих штаммов, устойчивых к бета-лактамам и макролидным антибиотикам, широко применяемым при лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в т. ч. при лечении обострений хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких [17].

Тиамфеникол в составе комбинированного препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ оказывает антибактериальное и муколитическое действие, может назначаться ингаляционно с использованием небулайзеров, а также внутримышечно. В клинических исследованиях продемонстрирован положительный эффект при применении тиамфеникола глицината ацетилцистеината у взрослых и детей при терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей, вызванных преимущественно внебольничной микрофлорой. При воздействии ацетилцистеина в составе данного препарата не только достигается существенный муколитический эффект, но также усиливается антибактериальное действие препарата в целом, что подтверждается способностью ацетилцистеина препятствовать и нарушать формирование биопленок в дыхательных путях [17].

Эффективность ТГА подтверждается во многих отечественных и зарубежных исследованиях. В отчете, представляющем собой обобщение 9 клинических исследований ТГА, проведенных во Франции в период с 1972 по 1976 г., сообщается об участии в общей сложности 587 пациентов (475 взрослых и 112 детей) с бактериальными бронхолегочными инфекциями. Большинство пациентов были госпитализированы, все получили ТГА в среднем в течение 7 дней. Эффекты ТГА были оценены клинически,

рентгенологически, биологически и бактериологически. Результаты лечения ТГА были оценены как положительные у 337 пациентов (58%), с меньшим эффектом – у 160 пациентов (27%), без ухудшения – у 90 пациентов (15%). Во время лечения наблюдались различные незначительные побочные эффекты. В случае двух пациентов лечение было признано малоэффективным и поэтому было приостановлено. В конце лечения гиперэозинофилия легкой степени наблюдалась у 5 пациентов, а тромбоцитопения, анемия или лейкоцитоз зафиксированы у 22 пациентов из-за присутствия глицината тиамфеникола в молекуле. Эти эффекты оказались спонтанно обратимыми [18].

В экспериментальной работе L. Drago на морских свинках, инфицированных *Haemophilus influenzae*, сравнивалась эффективность ТГА с кларитромицином, цефтриаксоном и амоксициллином/клавулановой кислотой. Антибактериальная активность тестируемых антибиотиков была сопоставима. По сравнению с контрольной группой экспозиция бактерий в легочной ткани была значительно ниже для группы ТГА через 3 ч после введения препарата по сравнению с контрольной группой, в то время как для других препаратов снижение было зарегистрировано только через 6 ч. Авторы сделали вывод, что хотя активность тестируемых препаратов *in vitro*, оцененная по кривым времени, оказалась сопоставимой, некоторые фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ТГА, в частности скорость наступления эффекта, способствуют улучшению разрешения инфекционного процесса [19].

Результаты исследования, проведенного НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, включавшего определение чувствительности 875 изолятов бактерий, выделенных из материала у пациентов с клиническими признаками инфекций дыхательных путей, центральной нервной системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов, в 20 городах Российской Федерации с января 2018 г. по декабрь 2019 г., свидетельствуют о достаточно высокой *in vitro* активности тиамфеникола в отношении протестированных штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, в т. ч. в отношении протестированных штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК тиамфеникола не превышало 2 мг/л у 90,6% штаммов, резистентных или чувствительных при увеличенной экспозиции к бензилпенициллину), а также в отношении пневмококков, резистентных к эритромицину (МИК тиамфеникола не превышала 2 мг/л у 88,1% эритромицинорезистентных штаммов), а также в отношении штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину (МИК тиамфеникола не превышала 2 мг/л у 76,9% штаммов, устойчивых к ампициллину). Полученные данные свидетельствуют о том, что активность тиамфеникола в отношении *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* сравнима с активностью хлорамфеникола [20].

Преимущества использования ТГА по сравнению с системными антибактериальными препаратами были продемонстрированы в работе М.Р. Богомилского и соавт. 2021 г. Представлена оценка эффективности ингаляционного способа введения комплексного препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината по сравнению

с перорально назначенным системным антибиотиком в комплексном лечении при неосложненном риносинусите в амбулаторных условиях.

В проспективное одноцентровое рандомизированное пилотное открытое сравнительное исследование включили пациентов (61 ребенок в возрасте от 3 до 9 лет) с острым риносинуситом, соответствующих критериям включения. Детям 1-й группы назначали тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (0,125 мг на ингаляцию 2 раза в день), а пациенты 2-й группы получали амоксициллина клавуланат в возрастной дозировке из расчета 40–45 мг/кг перорально 2 или 3 раза в день. На каждом из визитов (день 0 и день 7–8) оценивали такие симптомы, как состояние носового дыхания и данные риноскопии (отек, гиперемия слизистой оболочки и выделения в полости носа) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. При повторном осмотре (день 7–8) оценивали эффективность проведенного лечения (выздоровление/улучшение/излечение), длительность лечения (в днях) и число принимаемых одномоментно препаратов, а также переносимость лечения по наличию/отсутствию нежелательных или побочных явлений на фоне их применения. Прием тиамфеникола глицината ацетилцистеината сокращал потребность в применении других препаратов в комплексном лечении синусита. Оценка эффективности проведенного лечения показала, что результат в большинстве случаев был оценен как выздоровление. Ни у одного из наблюдаемых пациентов на фоне лечения не отмечено нежелательных побочных эффектов. Применение препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината в виде ингаляций эффективно так же, как и прием амоксициллина клавуланата, в лечении детей с острым неосложненным риносинуситом. Преимуществом назначения препарата в комплексном лечении при неосложненном риносинусите можно считать уменьшение необходимости приема дополнительных лекарственных средств [21].

Важным компонентом тиамфеникола глицината ацетилцистеината является входящий в состав N-ацетилцистеин. Как известно, NAC выступает в качестве предшественника для биосинтеза глутатиона. Согласно более ранним исследованиям [22] глутатион является важным модулятором активности антибиотиков у бактерий; следовательно, закономерен интерес в изучении влияния NAC на восприимчивость бактерий к антибактериальным препаратам. Это становится еще более важным, поскольку NAC достаточно часто используется в качестве муколитического агента в сочетании с антибиотиками при лечении инфекции нижних дыхательных путей.

Влияние NAC на бактериальную устойчивость к 10 антибиотикам, принадлежащим к разным группам, было изучено в работе M. Goswami и N. Jawali 2010 г. Измерялась МИК в присутствии или при отсутствии 10 мМ NAC в исследуемой среде. Для этой цели была определена восприимчивость к антибиотикам трех штаммов *Escherichia coli*, двух штаммов *Klebsiella* и одного штамма *Pseudomonas*. Поскольку обычно используемая терапевтическая концентрация NAC варьируется от 4 до 10 мМ в день, для лечения тяжелых респираторных заболеваний для этого

исследования была выбрана концентрация NAC в 10 мМ. Наличие 10 мМ NAC не повлияло на рост этих штаммов бактерий, за исключением *Klebsiella pneumoniae*. Дальнейший анализ показал, что даже при концентрации до 2,5 мМ NAC был ингибирующим для роста штамма *K. pneumoniae*. В случае фторхинолонов МИК как ципрофлоксацина, так и офлоксацина значительно увеличилась для всех штаммов *E. coli* и *Klebsiella aerogenes* и умеренно для *Pseudomonas aeruginosa* в присутствии NAC. Аналогичным образом наличие NAC привело к значительному увеличению МИК аминогликозидов, таких как стрептомицин, канамицин и спектиномицин, против всех протестированных штаммов бактерий. Эти наблюдения показывают, что наличие NAC обеспечивает защиту от широкого спектра аминогликозидных и фторхинолоновых антибиотиков. Сходно с аминогликозидами и фторхинолонами NAC также обеспечивает существенную защиту от эритромицина для всех штаммов. Однако NAC не изменил МИК хлорамфеникола и тетрациклина для любого штамма бактерий, предполагая, что на действие этих антибиотиков не влияет присутствие NAC. Наличие NAC не изменило МИК пенициллина против *K. aerogenes* или любого из штаммов *E. coli*, хотя это привело к снижению МИК пенициллина против *P. aeruginosa*. Кроме того, NAC снизил МИК ампициллина для всех штаммов, кроме штаммов *K. aerogenes*. Авторы пришли к выводу, что наличие NAC может либо снизить антибактериальную активность аминогликозидов, фторхинолонов и эритромицина, либо повысить эффективность β-лактамов против нескольких штаммов бактерий. Кроме того, добавление NAC к антибактериальной терапии может быть чувствительным для таких бактерий, как *K. pneumoniae*. Данное исследование показывает, что NAC является важным модулятором активности антибиотиков [23].

В исследовании T. Zhao и Y. Liu изучались минимальные ингибирующие концентрации NAC для изолятов *P. aeruginosa*. NAC уже при МИК 0,5 мг/мл может воздействовать на зрелые биопленки *P. aeruginosa*, а при концентрации 10 мг/мл NAC биопленки были полностью разрушены. Анализ с использованием программного обеспечения COMSTAT также показал, что биомасса биопленки уменьшается, а ее неоднородность увеличивалась по мере увеличения концентрации NAC. NAC и ципрофлоксацин показали значительное уничтожение *P. aeruginosa* в биопленках при 2,5 мг/мл и > 2 МИК соответственно ($p < 0,01$). Комбинации NAC-ципрофлоксацина последовательно уменьшали жизнеспособные бактерии, связанные с биопленкой, по сравнению с контролем; эта комбинация была синергетической. Производство внеклеточных полисахаридов (EPS) *P. aeruginosa* также снизилось на 27,64 и 44,59% при концентрациях NAC 0,5 и 1 мг/мл. NAC обладает антибактериальными свойствами против *P. aeruginosa* и может воздействовать на биопленки *P. aeruginosa*. Использование NAC может быть новой стратегией лечения хронических респираторных инфекций, связанных с биопленкой, из-за воздействия на *P. aeruginosa* [24].

Еще более доказательно выглядит исследование Е. Карповой и соавт., целью которого являлось определение минимальных подавляющих концентраций

тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и определение эффективности их воздействия на микроорганизмы в составе биопленок. В исследование были включены 48 клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с инфекциями дыхательных путей (по 16 изолятов *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*). Определение чувствительности к антибиотикам выполнено методом последовательных микроразведений в бульоне. Оценку интенсивности образования микробных биопленок в присутствии антибиотиков, N-ацетилцистеина и их комбинаций выполняли в 96-луночных планшетах в бульоне Мюллера – Хинтона и сердечно-мозговом бульоне с фиксацией биопленок 2,5%-ным раствором глютаральдегида, окрашиванием 0,25%-ным раствором кристаллического фioletового и экстракцией красителя 33%-ным раствором уксусной кислоты. Значения МИК тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината (в пересчете на тиамфеникол) совпадали для 87,5% штаммов. Показана высокая микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении штаммов *S. pneumoniae* (МИК50 0,5 мг/л, МИК90 1–2 мг/л). Обработка хлорамфениколом, тиамфениколом, тиамфеникола глицином ацетилцистеинатом, комбинацией хлорамфеникола и тиамфеникола с N-ацетилцистеином приводила к значимому снижению значений оптической плотности биопленок *S. pneumoniae*. Добавление тиамфеникола увеличивало интенсивность биопленкообразования у ряда устойчивых к нему штаммов *S. aureus* и *K. pneumoniae*, дополнительное внесение N-ацетилцистеина нивелировало данный эффект. Таким образом, было показано потенцирование антибактериальной активности тиамфеникола в присутствии N-ацетилцистеина в отношении биопленок, образованных штаммами *S. pneumoniae* [25].

N-ацетилцистеин является муколитическим средством с антиоксидантными свойствами. Окислительный стресс является ключевым патогенным механизмом при хронических респираторных заболеваниях, таких как ХОБЛ и хронический бронхит (ХБ). В метаанализах, проведенных A. Paré et al. в 2024 г., исследовалась эффективность НАС у субъектов с ХОБЛ или ХБ, причем последний рассматривался потенциальным состоянием до развития ХОБЛ (ХБ/pre-ХОБЛ). Метаанализы проводились в соответствии с руководящими принципами PRISMA. Обострения оценивались с использованием общего количества ухудшений течения заболеваний. Улучшение респираторных симптомов пациентов и/или качества жизни пациентов (QoL) измерялось с помощью проверенных инструментов или оценивалось в конце исследования. Было включено двадцать исследований, из которых семь оценивали эффективность НАС у пациентов с симптомами ХБ/pre-ХОБЛ.

Пациенты, получавшие лечение НАС, показали значительное снижение частоты обострений по сравнению с плацебо как при ХОБЛ (ОШ = 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,99), так и при ХБ/pre-ХОБЛ (ОШ = 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95). Анализ чувствительности

в исследованиях с продолжительностью более 5 мес. подтвердил общие результаты. Пациенты с ХБ/pre-ХОБЛ, получавшие НАС, значительно чаще испытывали улучшение симптомов и/или качества жизни по сравнению с плацебо (коэффициент ОШ = 3,47; 95% CI 1,92–6,26). Аналогичная тенденция наблюдалась в нескольких оцениваемых исследованиях ХОБЛ. Анализ чувствительности показал значительную связь НАС с улучшением симптомов и/или качества жизни у пациентов как с ХБ/pre-ХОБЛ, так и с ХОБЛ. Эти результаты предоставляют новые данные НАС об улучшении симптомов и качества жизни в дополнение к профилактике обострений при ХОБЛ и ХБ/pre-ХОБЛ [26].

Особый интерес представляет изучение использования НАС при муковисцидозе. Муковисцидоз (CF) – это заболевание, вызванное мутациями в трансмембранном регуляторе проводимости муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator CFTR), который кодирует белок, участвующий в транспорте хлора через мембрану клеток. В результате дисбаланс хлорида и бикарбоната образует толстую статическую мокроту, которая трудно выводится из легких и может быть колонизирована бактериями, что приводит к образованию биопленки. Инфекция легких CF с комплексом *Burkholderia cepacia* (BC), особенно подвид *B. cenocepacia*, приводит к более высокой заболеваемости и смертности. Пациенты, инфицированные BC, могут быстро перерасти к «синдрому цепации», смертельной некротизирующей пневмонии. Целью исследования A. Ayer было определить, значительно ли комбинированная терапия НАС и антибиотика способна воздействовать на биопленки *B. cenocepacia*, а также оптимальные концентрации препарата для лечения. Используя контролируемую спектрофотометрию in vitro, анализы формирования колоний и микроскопии, три антиоксиданта (N-ацетилцистеин, глутатион и витамин C) и три антибиотика (ципрофлоксацин, цефтазидим и тобрамицин) были проверены и оценены на предмет их способности нарушать ранние и зрелые биопленки шести изолятов *B. cenocepacia* при муковисцидозе. Комбинация НАС и ципрофлоксацина привела к статистически значимому нарушению биопленки во всех протестированных штаммах, при этом ингибирование роста ($>5-8 \log_{10}$) наблюдалось при воздействии 4890 или 8150 мкг/мл НАС в сочетании с 32 или 64 мкг/мл ципрофлоксацина. Нарушение биопленки, опосредованное НАС, может быть вызвано кислотным pH НАС при более высоких концентрациях. Это исследование показало, что НАС является эффективным средством, снижающим необходимость высоких концентраций антибиотиков [27]. Также стоит отметить, что впервые сочетание НАС с антибактериальными препаратами у пациентов с муковисцидозом было предложено еще в 1965 г. D. Lawson [28].

Как было показано ранее, биопленки могут образовываться и влиять на исходы терапии не только при респираторной патологии. *Helicobacter pylori* прикрепляется к слизистой оболочке желудка и может существовать в виде биопленки. Это представляет собой защиту от противомикробных средств. В работе Giovanni Cammarota была оценена роль предварительного лечения n-ацетилцистеином

в разрушении биопленки и преодолении резистентности к антибиотикам *H. pylori*. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании 40 субъектов, продемонстрировавших неэффективность предшествующей эрадикации *H. pylori*, были оценены на наличие биопленки, восприимчивость к антибиотикам и генотипы *H. pylori*. Субъекты были случайным образом рандомизированы для получения (группа А) или неполучения (группа В) N-ацетилцистеина до лечения антибиотиками. Первичной конечной точкой был уровень эрадикации *H. pylori*, оцененный с помощью теста на дыхательную мочевины. В результате *H. pylori* был не обнаружен у 13 из 20 участников группы А и 4 из 20 в группе В. Биопленки сохранялись только в единичных образцах. Генотипы *H. pylori* не повлияли на исход лечения. Авторы сделали выводы, что предварительная обработка N-ацетилцистеином перед процедурой приема антибиотиков эффективна в преодолении устойчивости к антибиотикам *H. pylori* [29].

Еще одним состоянием, связанным с образованием биопленок, являются катетер-ассоциированные инфекции, которые могут вызвать серьезные осложнения и даже смерть. Эффективная противомикробная обработка катетеров, которая может предотвратить колонизацию бактерий, может предотвратить инфекцию. М. Mansouri et al. в 2013 г. изучили *in vitro* антимикробную активность центральных венозных катетеров, пропитанных NAC

и антибиотиком широкого спектра действия против ряда важных клинических патогенов. Катетеры, пропитанные NAC-левофлоксацином (NACLEV), также были оценены на предмет их антиадгезивной активности. Катетеры NACLEV произвели наиболее активный и длительный противомикробный эффект как против грамположительных, так и против грамотрицательных изолятов и значительно снизили колонизацию всеми протестированными патогенами по сравнению с контрольными катетерами. Эти результаты *in vitro* свидетельствуют о том, что эта антимикробная комбинация потенциально может быть использована для борьбы с катетер-ассоциированными инфекциями [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенный обзор доступной медицинской литературы показывает, что NAC в комбинации с тиамфениколом обладает, помимо антибактериальных свойств, способностью влиять на образование биопленки и нарушать работу биопленок. Использование NAC может быть новой стратегией лечения хронических респираторных инфекций, связанных с колониеобразующими микроорганизмами.



Поступила / Received 09.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024
Принята в печать / Accepted 14.10.2024

Список литературы / References

- Strathdee SA, Davies SC, Marcelin JR. Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *Lancet*. 2020;396(10257):1050–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32063-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32063-8).
- Jesudason T. A new One Health Joint Action Plan. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):1673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00751-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00751-4).
- Adebisi YA, Ogunkola IO. The global antimicrobial resistance response effort must not exclude marginalised populations. *Trop Med Health*. 2023;51(1):33. <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00524-w>.
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
- Grooters KE, Ku JC, Richter DM, Krinock MJ, Minor A, Li P et al. Strategies for combating antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1352273. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1352273>.
- Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *APMIS*. 2017;125(4):365–375. <https://doi.org/10.1111/apm.12665>.
- Sharma D, Misra L, Khan AU. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3>.
- Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(Suppl. 1):i37–i40. <https://doi.org/10.1093/jac/dku254>.
- Perry EK, Tan MW. Bacterial biofilms in the human body: prevalence and impacts on health and disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1237164. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1237164>.
- Toyofuku M, Inaba T, Kiyokawa T, Obana N, Yawata Y, Nomura N. Environmental factors that shape biofilm formation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(1):7–12. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1058701>.
- Singh R, Sahore S, Kaur P, Rani A, Ray P. Penetration barrier contributes to bacterial biofilm-associated resistance against only select antibiotics, and exhibits genus-, strain- and antibiotic-specific differences. *Pathog Dis*. 2016;74(6):ftw056. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw056>.
- Panlilio H, Rice CV. The role of extracellular DNA in the formation, architecture, stability, and treatment of bacterial biofilms. *Biotechnol Bioeng*. 2021;118(6):2129–2141. <https://doi.org/10.1002/bit.27760>.
- Liu J, Zhang J, Guo L, Zhao W, Hu X, Wei X. Inactivation of a putative efflux pump (LmrB) in *Streptococcus mutans* results in altered biofilm structure and increased exopolysaccharide synthesis: implications for biofilm resistance. *Biofouling*. 2017;33(6):481–493. <https://doi.org/10.1080/08927014.2017.1323206>.
- Pinto RM, Soares FA, Reis S, Nunes C, Van Dijk P. Innovative Strategies Toward the Disassembly of the EPS Matrix in Bacterial Biofilms. *Front Microbiol*. 2020;11:952. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00952>.
- Belfield K, Bayston R, Hajduk N, Levell G, Birchall JP, Daniel M. Evaluation of combinations of putative anti-biofilm agents and antibiotics to eradicate biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2531–2538. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx192>.
- Bernal-Mercado AT, Gutierrez-Pacheco MM, Encinas-Basurto D, Mata-Haro V, Lopez-Zavala AA, Islas-Osuna MA et al. Synergistic mode of action of catechin, vanillic and protocatechuic acids to inhibit the adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* on silicone surfaces. *J Appl Microbiol*. 2020;128(2):387–400. <https://doi.org/10.1111/jam.14472>.
- Macchi A, Ardito F, Marchese A, Schito GC, Fadda G. Efficacy of N-acetylcysteine 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. <https://doi.org/10.1179/joc.2006.18.5.507>.
- Mayaud C, Lentschner C, Bouchoucha S, Marsac J. L'acétylcystéine de thiamphénicol glycinate dans le traitement des infections respiratoires aiguës avec mucostase [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis]. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1980;111:70–73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6938412>.
- Drago L, Fassina MC, Mombelli B, De Vecchi E, Lombardi A, Gismondo MR. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy*. 2000;46(4):275–281. <https://doi.org/10.1159/00007299>.
- Козлов PC, Авдеев CH, Гаращенко ТИ, Генпе НА, Дронов ИА, Зайцев АА и др. Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(2):195–196. Режим доступа <https://cmac-journal.ru/publication/2021/2/cmac-2021-t23-n2-p195/cmac-2021-t23-n2-p195.pdf>. Kozlov RS, Avdeev SN, Garashchenko TI, Geppe NA, Dronov IA, Zaytsev AA et al. Official statements of the board of experts on the use of topical thiamphenicol in patients with community-acquired respiratory infections. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2021;23(2):195–196. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2021/2/cmac-2021-t23-n2-p195/cmac-2021-t23-n2-p195.pdf>.

21. Богомилский МР, Радциг ЕЮ, Пивнева НД, Куянова ВЕ. Эффективность препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат при ингаляционном лечении детей с риносинуситом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):73–79. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-73-79>.
Bogomilskiy MR, Radtsig EYu, Pivneva ND, Kuyanova VE. Effectiveness of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in inhalation treatment of children with rhinosinusitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-73-79>.
22. Чикина СЮ. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(17):109–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-109-112>.
Chikina SY. A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):109–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-109-112>.
23. Goswami M, Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3529–3530. <https://doi.org/10.1128/aac.00710-10>.
24. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2010;10:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-140>.
25. Карпова ЕВ, Колчанова НЭ, Петровская ТА, Тапальский ДВ. Микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и образуемых ими биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(1):31–39. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.31-39>.
Karpova EV, Kolchanova NE, Petrovskaya TA, Tapalskiy DV. Microbiological activity of thiamphenicol and thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against clinically significant microorganisms and their biofilms. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2024;26(1):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.31-39>.
26. Papi A, Alfano F, Bigoni T, Mancini L, Mawass A, Baraldi F et al. N-acetylcysteine Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Chronic Bronchitis/Pre-COPD: Distinct Meta-analyses. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(5):269–278. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.03.010>.
27. Ayer A, Manoharan A, Paino D, Farrell J, Whiteley GS, Kriel FH et al. Disruption of biofilms and killing of *Burkholderia cenocepacia* from cystic fibrosis lung using an antioxidant-antibiotic combination therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;58(2):106372. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106372>.
28. Lawson D, Saggars BA. N.A.C. And Antibiotics In Cystic Fibrosis. *Br Med J*. 1965;1(5430):317. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5430.317>.
29. Cammarota G, Branca G, Ardito F, Sanguinetti M, Ianaro G, Cianci R et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):817–820.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.006>.
30. Mansouri MD, Hull RA, Stager CE, Cadle RM, Darouiche RO. In vitro activity and durability of a combination of an antibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):621–625. <https://doi.org/10.1128/AAC.01646-12>.

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, директор Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; igln@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ant-vn@yandex.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy at the Institute of Continuing Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; igln@mail.ru

Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Continuing Professional Education, Chief Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ant-vn@yandex.ru

Мукоактивные фитопрепараты в комплексной терапии острых респираторных заболеваний

Н.В. Чичкова, <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>, nvchichkova@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Основными этиологическими факторами развития острых респираторных заболеваний являются различные вирусные и бактериальные агенты, обладающие высокой тропностью к респираторному эпителию. Данные заболевания характеризуются схожестью клинических проявлений болезни, а также выраженным диапазоном тяжести и развития осложнений заболевания. В клинической картине ОРЗ доминирующим клиническим симптомом является кашель, в лечении которого целесообразно использовать препараты, обладающие комплексным действием: отхаркивающим, секретолитическим, бронхоспазмолитическим и противовоспалительным. Растительные лекарственные препараты обладают рефлекторным отхаркивающим действием. При приеме внутрь они вызывают раздражение рецепторов желудка, рефлекторно увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность реснитчатого эпителия, усиливаются сокращения гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Мокрота становится менее вязкой, и ее отделение с кашлем облегчается. Часто используются комбинации двух и более лекарственных растений, которые дополняют или усиливают действие друг друга. Необходимо отметить, что такое сочетание позволяет достичь комплексного терапевтического эффекта – противовоспалительного, а также муко- и секретолитического. Назначение мукоактивных лекарственных фитопрепаратов на начальном этапе заболевания является предпочтительным в связи с многокомпонентностью их действия, а также хорошей переносимостью и высокой эффективностью. В полной мере данными свойствами обладает препарат Бронхипрет в виде сиропа и Бронхипрет ТП в таблетированной лекарственной форме. В статье представлены основные механизмы действия активных компонентов препарата, обсуждены основные точки приложения в лечении острых респираторных заболеваний с кашлем, а также показаны новые мишени для его применения, учитывая новые экспериментальные и клинические данные о противовирусной активности в отношении SARS-CoV-2.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, кашель, мукоактивные фитопрепараты, тимьян, первоцвет, плющ

Для цитирования: Чичкова НВ. Мукоактивные фитопрепараты в комплексной терапии острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(20):184–190. <https://doi.org/10.21518/ms2024-491>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Mucoactive herbal drugs in complex therapy of acute respiratory diseases

Natalia V. Chichkova, <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>, nvchichkova@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

Abstract

The major etiological factors that influence the development of acute respiratory diseases include various viral and bacterial agents that possess a high tropism for the respiratory epithelium. These diseases are known to be medical conditions that are associated with similar clinical signs and symptoms, as well as a pronounced range of degrees of severity and development of the disease complications. Cough is a prevalent clinical symptom in the clinical picture of ARD. For the treatment of cough, it is advisable to use drugs that have a complex effect: expectorant, secretolytic, bronchospasmolytic and anti-inflammatory. Herbal drugs have a reflex expectorant effect. When taken orally, they irritate the stomach receptors, bronchial gland secretion is enhanced reflexively, the ciliated epithelium activity is increased, and the bronchial tree smooth muscle contractions are intensified. The sputum becomes thinner and is cleared from the lungs more easily. Combinations of two or more medicinal herbs that complement or enhance each other's action are often used. It should be noted that such combination makes it possible to achieve a complex therapeutic effect i.e. anti-inflammatory, as well as mucolytic and secretolytic. It is preferable to prescribe mucoactive herbal drugs at the initial stage of the disease due to their multicomponent action, as well as good tolerability and high efficiency. Both Bronchipret (syrup) and Bronchipret TP (tablets) fully possess all these properties. The article presents the main mechanisms of action of the active substances of the drug, discusses the main points of "application" of pharmacological activity in the treatment of acute respiratory diseases with cough, and shows new targets for its use, taking into account new experimental and clinical evidence on antiviral activity against SARS-CoV-2.

Keywords: acute respiratory diseases, cough, mucoactive herbal drugs, thyme, primrose, ivy

For citation: Chichkova NV. Mucoactive herbal drugs in complex therapy of acute respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):184–190. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-491>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих десятилетий острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают первое место в структуре инфекционной патологии дыхательных путей (ДП). ОРЗ являются наиболее частой причиной обращения к врачам общей практики, пульмонологам, лор-врачам и педиатрам. С современных позиций ОРЗ представляют собой группу острых полиэтиологических инфекционных заболеваний, при которых возбудители проникают в организм человека через ДП и вызывают поражение респираторного тракта. Причиной возникновения ОРЗ являются различные вирусные и бактериальные агенты, обладающие высокой тропностью к респираторному эпителию. К возбудителям ОРЗ бактериальной природы относятся пневмококки, гемофильная палочка, стрептококки, а также хламидия и микоплазма. Вместе с тем в структуре ОРЗ большую группу составляют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа заболеваний респираторного тракта, имеющая вирусную этиологию и единый воздушно-капельный путь передачи. Следует отметить, что ОРВИ не только характеризуются схожестью клинических проявлений, но и представляют собой заболевания с выраженным диапазоном тяжести течения и развития осложнений болезни [1, с. 13–29].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В настоящее время насчитывается более 200 типов вирусов, способных вызывать заболевания дыхательной системы, а особенности клинической картины болезни обусловлены прежде всего тропностью вирусов к определенным отделам респираторной системы (табл. 1). Последние годы характеризуются появлением новых вирусных инфекций дыхательной системы, связанных прежде всего с семейством коронавирусов – MERS-CoV, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. В связи с резким снижением факторов местной и общей защиты при воздействии респираторных вирусов происходит активация условно-патогенной флоры ДП, что приводит к возникновению вирусно-бактериальных ассоциаций. Повреждение слизистой оболочки в результате вирусного воздействия определяет развитие воспалительной реакции, включающей в себя сложные механизмы с участием многих клеточных элементов (макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты и др.), а также медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены, провоспалительные цитокины и др.). У пациентов с хроническими заболеваниями системы дыхания развивается обострение заболевания, что требует пересмотра базисной терапии и назначения дополнительных лекарственных препаратов.

- **Таблица 1.** Вирусы и основные симптомы поражения дыхательных путей (адапт. по [1])
- **Table 1.** Viruses and the key symptoms of injury to the respiratory system (adapted from [1])

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирусы	Семейство (род)
Ринит, фарингит	Риновирусы	<i>Picornaviridae</i> (<i>Rhinovirus</i>)
Ринофарингит	Энтеровирусы (Коксаки A21; B1, 3, 4, 5; ECHO-вирусы 4, 8, 20 и др.)	<i>Picornaviridae</i> (<i>Enterovirus</i>)
Геморрагический конъюнктивит	Энтеровирус 70, Коксаки A24, ECHO-вирус 7	<i>Picornaviridae</i> (<i>Enterovirus</i>)
Трахеит, ринофарингит	Вирусы гриппа А, В, С	<i>Orthomyxoviridae</i> (<i>Influenzavirus</i> A, B, C)
Геморрагический отек легких	Грипп А, В Вирус гриппа А птиц H5N1	<i>Orthomyxoviridae</i> (<i>Influenzavirus</i> A, B)
Ларингит	Вирусы парагриппа, серотипы 1–4	<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Paramyxovirus</i>)
Бронхит, бронхиолит, пневмония	Респираторно-синтициальный (РС) вирус Метапневмовирус Бокавирус	<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Pneumovirus</i> , <i>Metapneumovirus</i>); <i>Parvaviridae</i> (<i>Bocavirus</i>)
Фарингит, конъюнктивит, кератит эпидемический	HAdV-A12, 18, 31; HAdV-B3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; HAdV-C1, 2, 5, 6; HAdV-D8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51; HAdV-E4; HAdV-F40, 41	<i>Adenoviridae</i> (<i>Adenovirus</i>)
Фарингит, гастроэнтерит, первичная вирусная пневмония	Коронавирус человека (HCoV-NL 63, 229E/NCU1); ассоциированный с ТОРС коронавирус. (SARS-CoV-SARSCoronavirus) Ассоциированный с БВРС коронавирус (MERS-CoV-MERS coronavirus)	<i>Coronaviridae</i> (<i>Alphacoronavirus</i>) (<i>Betacoronavirus</i>)

Дыхательная система обладает множеством защитных механизмов, среди которых главным является мукоцилиарный клиренс (МЦК) – процесс очищения ДП путем перемещения слизи ресничками мерцательного эпителия. Продуцируемая бокаловидными клетками и подслизистыми железами слизь защищает эпителиальную выстилку ДП, а двигательная активность ресничек обеспечивает элиминацию инородных частиц и микроорганизмов, попавших в ДП. Трахеобронхиальная слизь, покрывающая слизистую оболочку ДП, состоит из двух слоев. Внутренний слой – жидкий золь – располагается на ресничках мерцательного эпителия в виде непрерывной подвижной пленки, толщина которой соответствует высоте ресничек. Наружный слой – растворимый гель, имеющий более плотную мягко-эластическую консистенцию, – служит своего рода фильтром или ловушкой для инородных частиц. Основным компонентом наружного слоя являются высокомолекулярные гликозилированные белки – муцины. В настоящее время идентифицировано более 20 типов этих белков. Доказано, что воспалительный процесс, развивающийся в ДП в результате вирусного воздействия, приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и, таким образом, нарушению количества и соотношения секретируемых муцинов [2]. Увеличивается вязкость и количество густой слизи, что приводит к нарушению нормальной работы цилиарного аппарата (*рис.*).

Клинически нарушения МЦК проявляются появлением в первую очередь кашля. В норме кашель играет вспомогательную роль в процессе очищения ДП. Однако при недостаточной эффективности МЦК возникновение кашлевого толчка становится практически основным механизмом для удаления вязкой трахеобронхиальной слизи из ДП.

Таким образом, самым частым симптомом при острых заболеваниях респираторной системы является кашель. Существуют множество определяющих кашель характеристик: по наличию отделяемого секрета – сухой или влажный; с учетом времени сохранения данного симптома – острый – до 4 нед.; подострый – от 4 до 8 нед. или хронический кашель – от 8 нед. Острый кашель чаще

всего является проявлением ОРВИ, возникает у практически здоровых людей (без предшествующих заболеваний респираторной системы) и полностью разрешается к исходу 2–3-й нед. заболевания. У пациентов с хроническими заболеваниями нижних ДП ОРВИ часто приводит к обострению респираторного заболевания, характер кашля становится влажным, однако отчетливо отмечается затруднение отхождения мокроты [3, 4]. Различные ОРВИ имеют сходную клиническую картину и характеризуется типичными клиническими симптомами: кашлем, заложенностью носа, ринореей, чиханием, повышением температуры тела. Вместе с тем существуют клинические особенности течения ОРВИ в зависимости от вируса в виде преобладания тех или иных симптомов, а также тяжести и длительности течения, развития осложнений (*табл. 1, 2*) [5].

Этиотропная и патогенетическая терапия ОРВИ включает в себя применение противовирусных препаратов, индукторов интерферонов, интерферона-альфа 2b и интерферона-гамма. При среднетяжелых и тяжелых формах ОРВИ проводится дезинтоксикационная терапия. Особое место в лечении ОРВИ занимает симптоматическая терапия, основанная на определенных клинических симптомах, преобладающих при тех или иных респираторных вирусных инфекциях. В большинстве

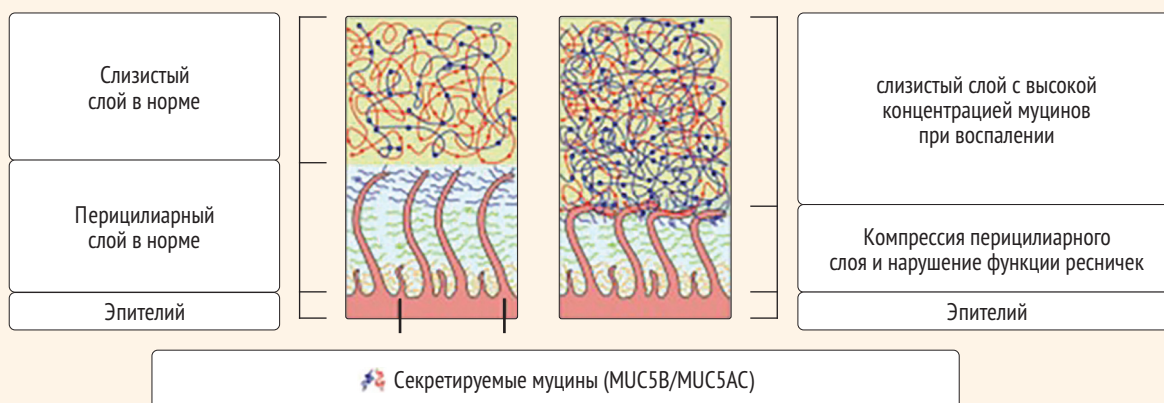
● **Таблица 2.** Осложнения наиболее частых ОРВИ

● **Table 2.** Complications of the most common ARVI

Возбудитель	Осложнения
Вирусы гриппа	Бронхит, вирусная пневмония, отит, синусит, миокардит, поражение ЦНС
РС-вирус	Бронхит, бронхолит, пневмония, отит
Аденовирус	Фарингит, тонзиллит, бронхит, пневмония
Риновирус	Ринит, фарингит, отит, синусит
Коронавирусы SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV	Пневмония, ОРДС, ДН, миокардит, гастроэнтерит, поражение ЦНС, системы крови

● **Рисунок.** Нарушение секреции муцинов при остром вирусном повреждении дыхательных путей (адапт. по [2])

● **Figure.** Impaired mucin secretion in acute viral injury to the respiratory system (adapted from [2])



случаев у практически здоровых людей в начале заболевания кашель сухой, надсадный, непродуктивный, связан с высвобождением провоспалительных медиаторов, отеком тканей и повышением чувствительности кашлевых рецепторов афферентных нервов, в т.ч. и в верхних ДП, реагирующих на стекание назальной слизи – синдром постназального затека [6]. Некоторыми исследователями высказывается мнение о том, что на фоне воспалительного процесса при некоторых ОРВИ формируется феномен гиперреактивности бронхов, повышается чувствительность β_2 -адренорецепторов бронхов, возникает бронхоспазм, что в условиях нарушения МЦК еще в большей степени затрудняет выделение вязкой трахеобронхиальной слизи [7]. В этом случае применение только мукоактивных лекарственных средств (ЛС) не в полной мере может устранить симптомы бронхообструкции. В особенности это касается пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями, в частности при ХОБЛ и БА [7].

МУКОАКТИВНЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ

В настоящее время в соответствии с преобладающим механизмом действия мукоактивных ЛС подразделяются на отхаркивающие (экспекторанты), мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики [8, с. 21–40]. При этом, несмотря на предвзятое отношение ко всему растительному как изначально аллергенному, при приеме лекарственных средств растительного происхождения побочные эффекты, случаи лекарственной непереносимости встречаются достаточно редко. Так, нежелательные побочные реакции при назначении фитопрепаратов встречаются в пять раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Показано, что ЛС растительного происхождения обладают низкой токсичностью [9], что позволяет их длительно использовать у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

История применения лекарственных растений при заболеваниях ДП имеет многовековую историю. Первые упоминания о возможности лечения катара ДП лекарственными травами представлены в книге Авиценны «Канон о врачебной науке» и относятся к 1012–1024 гг. При легочных заболеваниях Авиценна предлагал использовать экстракт семян подорожника, отвара тимьяна, настои ромашки, фенхеля, масло эвкалипта и других лекарственных растений. В XVII в. английский фармацевт Николас Калпнер в своей книге «Полный травник» подробно описал действие тимьяна, применение отвара которого способствовало эвакуации мокроты и облегчению дыхания [10].

Растительные лекарственные препараты, в состав которых входит термопсис, корень ипекакуаны, корень алтея, солодка, обладают рефлекторным отхаркивающим действием. При приеме внутрь они вызывают раздражение рецепторов желудка, рефлекторно увеличивается секреция бронхиальных желез, повышается активность реснитчатого эпителия, усиливаются сокращения гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Мокрота становится менее вязкой, и ее отделение с кашлем облегчается.

Часто используются комбинации двух и более лекарственных растений, которые дополняют или усиливают действие друг друга. Необходимо отметить, что такое сочетание позволяет достичь комплексного терапевтического эффекта – противовоспалительного, а также муко- и секретолитического. Столетиями лекарственные травы использовались в лечении заболеваний ДП, однако с развитием фармацевтической науки и внедрения концепции «Фитониринг», разработанной немецкой фармацевтической компанией Bionorica SE, появилась возможность не только исследовать лекарственные растения (phytos), но и при помощи передовых технологий (engineering) осуществлять производство эффективных и безопасных лекарственных растительных препаратов [11].

В течение многих лет в нашей стране и за рубежом врачи общей практики, педиатры и пульмонологи активно используют лекарственные растительные препараты Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП (Bionorica SE, Германия) в комплексном лечении ОРЗ, а также при хронических бронхолегочных заболеваниях. Бронхипрет® в виде сиропа содержит комбинации жидких экстрактов травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и листьев плюща (*Hedera helix*). В таблетированной лекарственной форме Бронхипрет® ТП в качестве активных веществ используются сухие экстракты травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и корня первоцвета (*Primula veris*).

Высокая частота использования растительных лекарственных препаратов Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП обусловлена фармакологическим действием входящих в его состав лекарственных растений. Так, тимьян (известный нам как душистый садовый чабрец) содержит около 2,5% эфирного масла, основными активными компонентами которого являются монотерпеноидные фенолы – тимол (до 70%) и карвакрол (3–15%). Помимо эфирного масла тимьян содержит большое количество флавоноидов, различных кислот, дубильных веществ и минеральных солей. До настоящего времени продолжают исследования и анализ биологических свойств тимьяна. Абсолютно доказанным является его секретолитическое, спазмолитическое, противовоспалительное и антисептическое действие. Эфирное масло тимьяна и его основной компонент тимол, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, экскретируются через легкие, что реализуется т.н. феноменом «ингаляции изнутри». При легочной экскреции эфирные масла непосредственно стимулируют секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, что определяет его секретолитические и отхаркивающие свойства. Вместе с тем доказано, что тимол и карвакрол стимулируют β_2 -адренорецепторы бронхов, что приводит к бронходилатации. Тимол обладает отчетливым противовирусным, противогрибковым и антибактериальным действием в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [12, 13]. Таким образом, комплексная терапевтическая эффективность тимьяна определяется сочетанием его противовоспалительных, секретолитических и бронхоспазмолитических свойств.

Основные активные компоненты листьев плюща обыкновенного (*Hedera helix*) относятся к классам натуральных

продуктов сапонинов, флавоноидов и фенольных кислот. Сапонины, прежде всего α -гедерин и гедеракозид С, представляют собой фармакологически значимые соединения, влияющие на регуляцию β_2 -адренергических рецепторов. Так, в экспериментальных исследованиях С. Greinke было показано, что экстракт плюща обладает свойствами, подобными свойствам β_2 -адреномиметиков. Бронхоспазмолитический эффект сухих экстрактов листьев плюща может быть объяснен повышенной β_2 -адренергической реактивностью бронхов. Недавно было показано, что α -гедерин ингибирует интернализацию β_2 -адренорецепторов в стимулирующих условиях. Секретолитическое действие связано со способностью α -гедерина стимулировать выработку сурфактанта клетками альвеолярного эпителия 2-го типа. Сурфактант обеспечивает продукцию секрета с оптимальными реологическими и иммунологическими свойствами. Гедеракозид С можно рассматривать как пролекарство из-за его превращения в α -гедерин после его всасывания в кровь. Таким образом, сухой экстракт листьев плюща может быть использован в лечении острых и хронических обструктивных заболеваний ДП [14].

Бронхипрет® ТП в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помимо тимьяна содержит корень первоцвета. Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды. Корень первоцвета обладает отхаркивающим и секретолитическим свойствами за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки желудка и, таким образом, стимулируя откашливание мокроты путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв. Описаны также и противовоспалительный, антимикробный и противовирусный (против вируса гриппа А) эффекты корня первоцвета. Необходимо отметить, что комбинации жидких экстрактов лекарственных растений травы тимьяна и листьев плюща (Бронхипрет® сироп) и сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета (Бронхипрет® ТП) обеспечивают очевидный синергический эффект, усиливая действие друг друга. Так, J. Seibel et al. показали, что противовоспалительный эффект препарата Бронхипрет® ТП обусловлен подавлением синтеза воспалительных медиаторов, в частности цистеинил-лейкотриенов. Данный эффект реализуется активными компонентами экстракта травы тимьяна, в основном за счет снижения активности фермента 5-липоксигеназы. Однако проведенное *in vitro* исследование отдельных компонентов не обнаружило значимого снижения уровня лейкотриенов, что свидетельствует о взаимном положительном влиянии и усилении противовоспалительного эффекта [15–17].

НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®

Эффективность и безопасность растительных препаратов Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП доказаны результатами крупных мультицентровых исследований [18]. В течение последних 20 лет в медицинской научной литературе представлено большое количество обзорных публикаций с данными клинических исследований.

Бронхипрет® зарегистрирован и активно используется врачами в России и в других странах. С 2010 г. Немецкое респираторное общество внесло Бронхипрет® в клинические рекомендации по лечению кашля. В 2022 г. в России была опубликована резолюция совета экспертов «Растительные лекарственные препараты с доказанной клинической эффективностью в клинической практике врача», в которой Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП рекомендованы с первого дня острого респираторного заболевания как ЛС, обладающие нужным комплексом эффектов, патогенетическим и профилактическим действием. Показано, что их назначение может сочетаться с другими лекарственными препаратами в зависимости от преобладающего симптомокомплекса, включая антибиотики и противовирусные препараты [18].

Пандемия COVID-19 определила новые направления научных исследований в отношении возможного противовирусного эффекта мукоактивных фитопрепаратов. Так, в 2021 г. M. De Pellegrin было проведено пилотное исследование о влиянии растительных препаратов на репликацию коронавируса SARS-CoV-2. Целью исследования явилось изучение потенциала фитопрепаратов на основе валидизированных растительных экстрактов, в частности препаратов Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП, в отношении их способности к подавлению репликации SARS-CoV-2 *in vitro*. Была использована культура клеток, инкубированных с растительными экстрактами (РЭ) в различных концентрациях, которую инфицировали вирусом SARS-CoV-2. Применение препарата Бронхипрет® ТП способствовало снижению количества копий вирусной РНК в 1 тыс. раз в зависимости от концентрации в нетоксическом диапазоне, что свидетельствует о наличии у него противовирусной активности. Для выявления того, обусловлена ли данная активность препарата Бронхипрет® ТП прямой инаktivацией вируса, SARS-CoV-2 инкубировали с РЭ в течение 60 мин. Была показана умеренная прямая вирулицидная активность, однако это не могло объяснить мощной противовирусной активности препарата Бронхипрет® ТП. Авторы делают вывод о том, что, возможно, противовирусная активность препарата может быть объяснена связыванием некоторых активных компонентов РЭ с вирусными белками, что препятствует проникновению вируса в клетку [19]. В исследовании T. Tran также продемонстрирована возможность использования растительного препарата Бронхипрет® ТП в комплексной симптоматической терапии при COVID-19. Авторами показано, что метаболиты растительных экстрактов, в частности флавоноиды (кверцитин), способны связываться с ангиотензинпревращающим ферментом 2, таким образом, предотвращая прикрепление вируса к клетке хозяина. Кроме того, противовирусная активность препарата может быть также обусловлена благоприятной модуляцией иммунного ответа, способствующей уменьшению воспаления [20]. На основании полученных *in vitro* данных, учитывая широкое использование мукоактивных фитопрепаратов, в частности препарата Бронхипрет® ТП при ОРВИ, возможно использование данного ЛС в комплексной терапии COVID-19.

В 2021–2022 гг. К. Kostev и D. Martin одновременно опубликовали результаты исследований, оценивших связь между назначением экстракта плюща, плюща и тимьяна, тимьяна и первоцвета и использованием антибиотиков в реальной клинической практике в лечении ОРЗ. Были проанализированы данные пациентов, получавших ЛС с экстрактами плюща, тимьяна и первоцвета, и пациентов, получавших другое лечение, включая и антибиотики. Полученные результаты показали, что применение мукоактивных фитопрепаратов, в состав которых входят сухие экстракты плюща, тимьяна и первоцвета, может способствовать сокращению необоснованного назначения антибиотиков при ОРЗ и в связи с этим предотвращению развития антибиотикорезистентности [21, 22].

В 2022 г. закончено крупномасштабное обсервационное исследование по применению мукоактивных фитопрепаратов в лечении больных ОРЗ, осложнившимся острым бронхитом. Так, была изучена эффективность и безопасность применения препарата Бронхипрет® сироп в лечении пациентов с острым кашлем в реальной клинической практике. В исследовании приняли участие 730 пациентов. Длительность терапии составила $7,0 \pm 3,6$ дней. Клиническое

улучшение было зарегистрировано у 87,2%, 98% пациентов отметили хорошую или очень хорошую переносимость лечения, побочных реакций не зарегистрировано. Авторами сделано заключение о возможности использования Бронхипрет® как препарата первой линии для лечения ОРЗ, осложнившегося острым бронхитом [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение растительных лекарственных препаратов, в частности препаратов Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП, сохраняет свою актуальность и во многом определяет приоритетные позиции в лечении пациентов с ОРЗ. Многокомпонентное действие данных ЛС, высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и практически полное отсутствие побочных эффектов определяют их назначение как препаратов первого ряда в лечении острой респираторной симптоматики у больных ОРЗ.



Поступила / Received 26.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024

Принята в печать / Accepted 12.10.2024

Список литературы / References

- Колобухина ЛВ. Вирусные инфекции дыхательных путей. В: Чучалин АГ (ред.). *Респираторная медицина*. М.: Литтерра; 2017. Т. 2.
- Song D, Cahn D, Duncan GA. Mucin biopolymers and their barrier function at airway surfaces. *Langmuir*. 2020;36(43):12773–12783. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02410>.
- Сарсенбаева СС, Рамазанова ШХ. Комплексный отхаркивающий препарат тимьяна и плюща в схемах лечения детей с острыми респираторными заболеваниями. *Медицина (Алматы)*. 2018;(9):47–53. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2018-195-9-47-53>.
- Sarsenbaeva SS, Ramazanova ShKh. Complex expectorant preparation of thyme and ivy in treatment regimens for children with acute respiratory diseases. *Medicine (Almaty)*. 2018;(9):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2018-195-9-47-53>.
- Белоцерковская ЮГ, Синопальников АИ. Острый бронхит: чем лечить и чем не лечить? *Фарматека*. 2022;(10):16–24. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.10.16-24>.
- Belotserkovskaya YuG, Sinopalnikov AI. Acute bronchitis: how to treat and what not to treat? *Pharmateka*. 2022;(10):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.10.16-24>.
- Лапидус НИ. Возможности комбинированных растительных препаратов в лечении кашля. *Медицинский совет*. 2023;(13):77–85. <https://doi.org/10.21518/ms2023-219>.
- Lapidus N.I. Possibilities of combined herbal preparations in the treatment of cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(13):77–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-219>.
- Кладова ОВ, Анджедь АЕ., Компаниец ЮВ. Роль растительного лекарственного препарата с противовоспалительным и секретолитическим действием в лечении кашля при ОРВИ. *Медицинский совет*. 2020;(1):92–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-92-99>.
- Kladova OV, Angel AE, Kompaniets Yu V. The role of herbal medicine with anti-inflammatory and secretolytic effects in the treatment of cough in ARVI. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-92-99>.
- Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, Keksel N, Häberlein F, Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2014.09.002>.
- Зайцев АА, Оковитый СВ, Мирошниченко НА, Крюков ЕЮ. *Кашель*. М.: Медконгресс; 2021.
- Лазарева НБ, Карноух ИИ. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2020;(17):114–122. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.
- Lazareva NB, Karnoukh KI. Herbal medicines: modern possibilities of use in the treatment of respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-114-122>.
- Чичкова НВ. Растительные препараты в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2017;(14):46–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35602>.
- Chichkova NV. Herbal preparations in complex therapy of respiratory diseases. *Pharmateka*. 2017;(14):46–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35602>.
- Яковешин ЛА, Ратников ВД, Бажан ПИ, Гришковец ВИ. Тритерпеновые сапонины лекарственных препаратов – Бронхипрет® сироп и Гербион – сироп плюща. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2020;6(1):299–307. Режим доступа: https://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2020/08/27_Yakovishin-Ratnikov.pdf.
- Yakovishin LA, Ratnikov VD, Bazhan PI, Grishkovets VI. Triterpene saponins of drugs – Bronchipret syrup and Gerbion – ivy syrup. *Scientific Notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry*. 2020;6(1):299–307. (In Russ.) Available at: https://sn-biolchem.cfuv.ru/wp-content/uploads/2020/08/27_Yakovishin-Ratnikov.pdf.
- Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296656>.
- Sierocinski E, Holzinger F, Chenot J-F. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
- Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Häberlein H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera Helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of β_2 -adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. <https://doi.org/10.1021/bi802036b>.
- Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.04.009>.
- Seibel J, Pergola C, Werz O, Kryshen K, Wosikowski K, Lehner MD, Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine*. 2015;22(13):1172–1177. <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.001>.
- Seibel J, Wonnemann M, Werz O, Lehner MD. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clinical Phytoscience*. 2018;4:4. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0062-2>.
- Мартынов АИ, Горелов АВ, Малявин АГ, Захарова ИН, Перепанова ТС, Зайцев АА и др. Резолюция Совета экспертов «Растительные лекар-

- ственные препараты с доказанной клинической эффективностью в клинической практике врача». *Терапия*. 2022;(5):107–118. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.5.107-118>.
- Martynov AI, Gorelov AV, Malyavin AG, Zakharova IN, Perepanova TS, Zaitsev AA et al. Resolution of the Council of Experts "Herbal medicinal products with proven clinical effectiveness in the clinical practice of a doctor." *Therapy*. 2022;(5):107–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.5.107-118>.
19. De Pellegrin ML, Rohrhofer A, Schuster P, Schmidt B, Peterburs P, Gessner A. The potential of herbal extracts to inhibit SARS-CoV-2: a pilot study. *Clinical Phytoscience*. 2021;7(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00264-6>.
20. Tran HTT, Peterburs P, Seibel J, Abramov-Sommariva D, Lamy E. In vitro Screening of Herbal Medicinal Products for Their Supportive Curing Potential in the Context of SARS-CoV-2. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8038195. <https://doi.org/10.1155/2022/8038195>.
21. Kostev K, Völz A, Ludwig F, Strehl C, Seifert G. Association between ivy leaves dry extract EA 575 prescriptions and antibiotic use, sick leave duration, and repeated infections in adult patients. *Postgrad Med*. 2022;134(3):333–340. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2015220>.
22. Martin D, Konrad M, Adarkwah CC, Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals- a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020;132(5):412–418. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1751497>.
23. Kardos P, Bittner CB, Seibel J, Abramov-Sommariva D, Birring SS. Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(10):1837–1844. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1960493>.
24. Княжеская НП, Бобков ЕВ. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):70–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.
- Knyazheskaya NP, Bobkov EV. Herbal medicines in the treatment of respiratory diseases. *Meditsinskiy Soviet*. 2019;(15):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-70-76>.

Информация об авторе:

Чичкова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nvchichkova@mail.ru

Information about the author:

Natalia V. Chichkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Intermediate Level Therapy Department No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; nvchichkova@mail.ru

Актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения кашля

Д.И. Трухан✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

В.В. Голошубина, <https://orcid.org/0000-0003-1481-8842>

В.И. Гусина, <https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>, valentina.gusina@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Кашель – распространенный и важный респираторный симптом, который может вызывать значительные осложнения у пациентов и быть диагностической проблемой для врачей. Организованный подход к оценке кашля начинается с классификации его как острого, подострого или хронического на основании длительности и времени появления. Острый кашель (до 3 нед.) наиболее часто является одним из главных симптомов острых респираторных вирусных инфекций и острого бронхита. Подострый кашель, длящийся от 3 до 8 нед., обычно имеет постинфекционное поствирусное происхождение. Распространенными причинами хронического кашля, длящегося более 8 нед., с нормальной рентгенограммой грудной клетки являются кашлевой вариант бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром кашля верхних дыхательных путей / синдром постназального затекания, неастматический эозинофильный бронхит, гастроэзофагеальный рефлюкс, прием лекарственных препаратов (в первую очередь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Спектр возможных причин кашля характеризуется многообразием, однако на первый план в дифференциально-диагностическом поиске выходит патология органов дыхания. Успешное лечение кашля является важной задачей в клинической практике. С учетом возможной многокомпонентности кашля, наличия в клинической картине наряду с бронхитическим синдромом катарально-респираторного и бронхообструктивного синдромов препаратом выбора становятся комбинированные препараты. В заключение рассмотрены возможности комбинированного (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) отхаркивающего средства против кашля, его эффективность и безопасность. Результаты множественных исследований доказали эффективность и безопасность фармакологических свойств компонентов данного комбинированного препарата, что позволяет рекомендовать его более широкое применение у пациентов на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи населению.

Ключевые слова: кашель, классификация, причины, дифференциальный диагноз, лечение, комбинированное отхаркивающее средство, бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол

Для цитирования: Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Гусина ВИ. Актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет*. 2024;18(20):191–201. <https://doi.org/10.21518/ms2024-501>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current aspects of differential diagnosis and treatment of cough

Dmitry I. Trukhan✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Victoria V. Goloshubina, <https://orcid.org/0000-0003-1481-8842>

Valentina I. Gusina, <https://orcid.org/0000-0003-4425-4806>, valentina.gusina@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Cough is a common and important respiratory symptom that can cause significant complications for patients and be a diagnostic challenge for physicians. An organized approach to the evaluation of cough begins with classifying it as acute, subacute, or chronic based on duration and time of onset. Acute cough (up to 3 weeks) is most often one of the main symptoms of acute respiratory viral infections and acute bronchitis. Subacute cough, lasting from 3 to 8 weeks, is usually postinfectious postviral in origin. Common causes of chronic cough lasting more than 8 weeks with a normal chest X-ray are cough variant of bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, upper airway cough syndrome / postnasal drip syndrome, non-asthmatic eosinophilic bronchitis, gastroesophageal reflux, and medications (primarily angiotensin-converting enzyme inhibitors). The spectrum of possible causes of cough is diverse, however, respiratory pathology comes to the forefront in the differential diagnostic search. Successful treatment of cough is an important task in clinical practice. Given the possible multicomponent nature of cough, the presence of catarrhal-respiratory and broncho-obstructive syndromes in the clinical picture along with bronchitis syndrome, combination drugs become the drug of choice. In conclusion, the possibilities of a combined (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) expectorant against cough, its effectiveness and safety are considered.

Keywords: cough, classification, causes, differential diagnosis, treatment, combination expectorant, bromhexine, guaifenesin, salbutamol

For citation: Trukhan DI, Goloshubina VV, Gusina VI. Current aspects of differential diagnosis and treatment of cough. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):191–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-501>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – распространенный и важный респираторный симптом, который может вызывать значительные осложнения у пациентов и быть диагностической проблемой для врачей [1]. Кашель является сложнорефлекторным защитным актом, направленным на очищение дыхательных путей от инородных частиц или мокроты, заключающимся в толчкообразном форсированном выдохе при мгновенном открытии замкнутой голосовой щели за счет предварительного резкого нарастания внутригрудного давления [1, 2].

Кашель является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. В РФ ежегодно регистрируется более 30 млн случаев острых респираторных инфекций. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Примерно 1/2 пациентов обращаются за медицинской помощью именно с жалобами на кашель [3, 4]. А с учетом пациентов с хронической патологией дыхательной системы становится очевидным, что этот симптом занимает одно из ведущих мест в реальной клинической практике.

Несмотря на кажущуюся простоту этого симптома, значимого врачам еще со времени изучения пропедевтики, вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения кашля у детей [5, 6] и взрослых [7–10] по-прежнему широко обсуждаются в отечественной и иностранной [11, 12] специализированной литературе.

МЕХАНИЗМ И ВИДЫ КАШЛЯ

Кашель возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах, важнейшие из которых расположены в слизистой оболочке гортани, голосовых связках, бифуркации трахеи и в местах деления крупных бронхов, так называемых бронхиальных шпор. В мелких бронхах рецепторы кашлевого рефлекса отсутствуют (это так называемая немая зона), поэтому при избирательном их поражении патологический процесс может длительно протекать без кашля, проявляясь только одышкой. К основным раздражителям кашлевых рефлексов относятся: колебания температуры и влажности вдыхаемого воздуха, аэрополлютанты, аллергены, мокрота, назальная слизь, гипертансия и гипероксия [3].

Существует три основных типа кашля [13]: рефлекторный кашель (тип I), произвольный кашель (тип II) и вызванный кашель (тип III). Рефлекторный (непроизвольный) кашель в большинстве случаев обусловлен раздражением специальных рецепторов дыхательных путей или

плевры и чаще всего является симптомом, свидетельствующим о поражении органов дыхания. Рефлексогенные зоны располагаются в гортани, в области бифуркации трахеи, в местах ветвления крупных и средних бронхов, в плевре. В возникновении произвольного кашля ведущую роль играет кора головного мозга, которая контролирует кашлевой рефлекс.

Кашель чаще возникает при воспалительном, механическом, химическом и термическом раздражении кашлевых рецепторов. По интенсивности выделяют: покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта: эпизодический (кратковременный или приступообразный кашель) и постоянный.

В зависимости от наличия вырабатываемой в бронхах мокроты кашель бывает сухим и влажным. Сухой кашель – раздражающий (ирритативный), не сопровождающийся отделением мокроты. К возможным причинам сухого кашля относятся не только заболевания бронхолегочной системы, но и патология других органов и систем: трахеит, ларингит, острый трахеобронхит, сухой плеврит, интерстициальные заболевания легких, бронхиальная астма (БА), туберкулез легких (в начальной стадии), рак легкого, перибронхиальные патологические процессы (сдавление бронха извне опухолью, аневризмой аорты и др.), коклюш, риносинусит, заболевания наружного слухового прохода, хроническая сердечная недостаточность, болезни пищевода, заболевания щитовидной железы (диффузный токсический зоб, эутиреоидный зоб) [14]. Характерные особенности сухого кашля в зависимости от его причины подробно рассмотрены в наших предыдущих обзорах [2, 4].

Влажный кашель с выделением (экспекторацией) мокроты сопровождается повышением секреции мокроты в бронхах. По характеру отделения мокроты различают продуктивный кашель (когда больной отделяет мокроту) и непродуктивный, в тех случаях, когда мокрота фактически не отделяется (например, при приступе бронхиальной астмы, когда мокрота есть, но ее отделение затруднено из-за небольшого количества и повышенной вязкости). Продуктивный кашель чаще всего обусловлен поражением нижних отделов дыхательных путей (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, БА, пневмония, абсцесс и опухоль легкого).

К основным свойствам мокроты (*sputum*) относятся количество, консистенция, характер, цвет, запах, наличие примесей. Особенности мокроты в зависимости от возможных причин продуктивного кашля подробно рассмотрены в наших предыдущих обзорах [2, 4].

По ряду причин (недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, высокая вязкость мокроты, выраженная

бронхиальная обструкция и др.) влажный кашель может оказаться и неэффективным, не выполняющим свою дренажную функцию. Непродуктивный влажный кашель часто встречается у детей, которые еще не умеют отхаркивать мокроту, у стариков, у тяжелобольных и т. д. Вязкая, плохо отделяемая мокрота (мукостаз) в комплексе с бронхиальной обструкцией из-за снижения скорости и качества выделения мокроты является основным фактором, который способствует развитию вентиляционных нарушений у большинства пациентов с заболеваниями органов дыхания [14].

Чувствительность кашлевого рефлекса может быть повышена при многих неврологических расстройствах, таких как объемные поражения ствола мозга, поражения продолговатого мозга, вторичные по отношению к порокам развития Киари I типа, тики (например, синдром Туретта), соматический кашель, мозжечковые нейродегенеративные заболевания и хроническая вагальная невропатия из-за аллергических и неаллергических состояний [13].

Кашель может являться симптомом не только болезней органов дыхания (ОРВИ и грипп, острый бронхит и трахеит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), БА, эмфизема легких, рак, туберкулез, плеврит, абсцесс, интерстициальные заболевания легких, пневмокониозы, трахеобронхиальная дискинезия, инородное тело в бронхах и др.) и сопутствующих патологических процессов (воспаление диафрагмы (диафрагмит), патология грудной клетки, ребер и др.), но и заболеваний других органов и систем [2, 4]:

- сердечно-сосудистой системы (сердечная/кардиальная астма, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), пороки сердца, перикардит);
- ЛОР-органов (риниты, синуситы, постназальный затек, фарингит, ларингит, аденоиды, рак гортани, длинный небный язычок (увула), серная пробка);
- пищеварительной системы (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поддиафрагмальный абсцесс, дивертикулы пищевода);
- диффузные болезни соединительной ткани (системная склеродермия, синдром Шегрена);
- метаболические расстройства (подагра, респираторный оксалоз);
- лекарственная болезнь: кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), «амидароновое легкое», ингаляции порошковых лекарственных средств и кислорода;
- ятрогенные причины (бронхоскопия, ларингоскопия);
- прочие причины (увеличение щитовидной железы – зоб, состояние после струмэктомии, менингит, психоэмоциональные расстройства, высокогорная болезнь и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ КАШЛЯ ПО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

Организованный подход к оценке кашля начинается с классификации его как острого, подострого или хронического на основании длительности и времени появления [1].

Острый кашель

Острый кашель наиболее часто является одним из главных симптомов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и сопровождается обычно проявлениями катарально-респираторного синдрома: заложенностью носа, выделениями из носа, чувством першения в горле [15, 16]. У большинства пациентов данной категории кашель исчезает в течение 2–3 нед.

На сегодняшний день известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 5 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пневмовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 3 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы и бокавирус, относящийся к парвовирусам) [17]. В клинической картине ОРВИ, этиологически связанных с вирусами паргриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), бронхитический синдром, основным симптомом которого является кашель, часто сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома [3, 18], что целесообразно учитывать при лечении кашля у данной категории пациентов.

Острый бронхит – острая респираторная инфекция, которая проявляется кашлем и иногда выделением мокроты, которое длится не более 3 нед. [19].

Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов новой коронавирусной инфекции (COVID-19), наряду с лихорадкой и потерей вкуса и обоняния [18].

Причинами острого кашля (до 3 нед.) могут быть пневмония, плеврит (кашель рефлекторного происхождения), ингаляционное воздействие токсических веществ или аспирация инородного тела (чаще у детей), а также коклюш (у невакцинированных детей и некоторых взрослых нераспознанный коклюш может быть причиной кашля, характеризующегося выраженностью и мучительным характером). В систематическом обзоре и метаанализе [20] экспертов Американской коллегии врачей-пульмонологов (CHEST) были получены объединенные оценки чувствительности и специфичности для 4 клинических признаков у взрослых: пароксизмальный кашель, посткашлевая рвота, инспираторный коклюш (инспираторные хрипы [реприза], слышимые на вдохе, особенно после приступа кашля) и отсутствие лихорадки. Как пароксизмальный кашель, так и отсутствие лихорадки имели высокую чувствительность – 93,2% (95% доверительный интервал – ДИ 83,2–97,4) и 81,8% (95% ДИ 72,2–88,7) соответственно и низкую специфичность – 20,6% (95% ДИ 14,7–28,1) и 18,8% (95% ДИ 8,1–37,9). У детей (0–18 лет) была получена объединенная оценка чувствительности (60,0%, 95% ДИ 40,3–77,0) и специфичности (66,0%, 95% ДИ 52,5–77,3) только для 1 клинического признака у детей – послекашлевой рвоты.

В систематическом обзоре и метаанализе немецких врачей общей практики [21] отмечено, что в европейских странах основными причинами острого кашля были инфекции дыхательных путей (73–91,9%), грипп (6–15,2%), БА (3,2–15%), ларингит/трахеит (3,6–9%),

пневмония (4,0–4,2%), ХОБЛ (0,5–3,3%), сердечная недостаточность (0,3%) и подозрение на злокачественную опухоль (0,2–1,8%). Среднее время выздоровления составило 9–11 дней. Полное выздоровление было отмечено у 40,2–67% пациентов через 2 нед. и у 79% через 4 нед. Около 21,1–35% пациентов обратились повторно, около 1,3% пациентов с острым кашлем были госпитализированы, летальных исходов не отмечено.

Подострый кашель

Подострый кашель, длящийся от 3 до 8 нед., обычно имеет постинфекционное происхождение [1]. После устранения причины и облегчения таких симптомов, как лихорадка, заложенность носа и насморк, у некоторых пациентов, перенесших респираторную вирусную инфекцию, сохраняется постоянный кашель. Эти явления указывают на то, что респираторные вирусы могут опосредовать гиперчувствительность к кашлю и приводить к возникновению поствирусного подострого или даже хронического кашля [22]. Гиперреактивность бронхиальных дыхательных путей после вирусной инфекции верхних дыхательных путей иногда возвращается к норме в течение 7 нед. [23].

К достаточно частой причине подострого кашля относится развитие трахеобронхиальной дискинезии в результате перенесенной вирусной или атипичной (микоплазменной, хламидийной) инфекции [2, 4]. Возможной причиной подострого кашля у взрослых пациентов может быть коклюш, поэтому инфекция *Bordetella pertussis* должна быть включена в круг дифференциальной диагностики не только при остром, но и при подостром кашле [1].

Кашель может сохраняться в течение недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2, часто сопровождаясь хронической усталостью, когнитивными нарушениями, одышкой или болью – совокупностью долгосрочных эффектов, называемых постковидным синдромом или длительным COVID [24, 25]. В обзоре южнокорейских и британских ученых выдвинута гипотеза, что пути нейротропизма, нейровоспаления и нейроиммунотензии через сенсорные нервы блуждающего нерва, которые участвуют в заражении SARS-CoV-2, приводят к состоянию гиперчувствительности к кашлю [24]. Кашель в рамках постковидного синдрома часто сопровождается бронхообструктивным синдромом [25, 26].

Хронический кашель

Наиболее частой причиной хронического кашля является хронический бронхит, для которого продуктивный кашель является критерием, определяющим заболевание именно как хронический бронхит, особенно у курящих и лиц, подвергающихся воздействию различных раздражающих веществ (дым, пыль и др.) [14]. Так, по мнению экспертов АССР (American College of Chest Physicians) и CHEST, хронический бронхит, вызванный курением сигарет или другими воздействиями вдыхаемых вредных веществ, является одной из наиболее распространенных причин хронического кашля среди населения в целом [27, 28].

Хронический кашель может быть одним из проявлений хронических обструктивных заболеваний легких,

нагноительных (бронхоэктатическая болезнь и абсцесс) и опухолевых заболеваний легких (доброкачественные опухоли бронхов, бронхогенный рак, метастатические опухоли и др.), легочного туберкулеза и интерстициальных заболеваний легких. Следует иметь в виду, что на определенном этапе течения вышеуказанных заболеваний кашель может стать приоритетной или даже единственной проблемой пациента [3, 14]. Кашель на протяжении болезни может меняться: в первые дни болезни может быть сухим, редким, а позднее становится влажным, периодическим или постоянным, мучительным.

У большинства пациентов с хроническим кашлем наблюдается гиперчувствительность к кашлю, которая характеризуется повышенной нервной реакцией на ряд раздражителей, которые влияют на дыхательные пути и легкие, а также другие ткани, иннервируемые общими нервными волокнами. Гиперчувствительность к кашлю проявляется в виде чрезмерного кашля, часто в ответ на относительно безобидные раздражители, вызывая значительную психофизическую заболеваемость и влияя на качество жизни пациентов [11, 12]. Это состояние обозначается как синдром гиперчувствительности к кашлю [12, 29].

Китайские ученые [30] отмечают, что общие причины хронического кашля могут меняться со временем, что может влиять на стратегию лечения хронического кашля. Наиболее распространенными причинами хронического кашля были кашлевой вариант БА, синдром кашля верхних дыхательных путей / синдром постназального затекания (32%), эозинофильный бронхит (9%), хронический кашель, связанный с гастроэзофагеальным рефлюксом (9%), постинфекционный кашель (6%) и кашель, вызванный ингибиторами АПФ (5%). Были выявлены значительные различия в распределении и частоте этиологий при анализе по годам ($p = 0,0001$). В течение 5-летнего периода наблюдения хронический кашель, вызванный кашлевым вариантом БА, увеличился с 44% до 51% ($p = 0,010$), синдром кашля верхних дыхательных путей / синдром постназального затекания снизился с 49% до 29% ($p = 0,001$), а гастроэзофагеальный рефлюкс увеличился с 2% до 10% ($p = 0,002$). Однако хронический кашель, связанный с эозинофильным бронхитом, постинфекционным состоянием и ингибиторами АПФ, оставался стабильным.

Причиной хронического кашля может быть «синдром постназального затекания» (postnasal drip syndrome), который обозначает клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотка, нос, околоносовые пазухи), при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево [31]. Эксперты АССР рекомендуют использовать термин «синдром кашля верхних дыхательных путей» вместо «синдром постназального затека» при обсуждении кашля, связанного с состояниями верхних дыхательных путей [32]. Установлено, что кашлевой рефлекс сенситилизируется интраназальным введением активаторов сенсорных нервов, а у пациентов с аллергическим ринитом сенситилизация кашля усиливается в сезон аллергенов [33].

При оториноларингологическом осмотре обычно выявляется наличие слизистого или слизисто-гнойного секрета,

увеличенные фолликулы и гиперемия задней стенки [31]. Эксперты АССР [32] отмечают, что дифференциально-диагностический круг включает аллергический ринит, круглогодичный неаллергический ринит, постинфекционный ринит, бактериальный синусит, аллергический грибковый синусит, ринит, вызванный анатомическими аномалиями, ринит, вызванный физическими или химическими раздражителями, профессиональный ринит, медикаментозный ринит и ринит при беременности. При подозрении на наличие этого синдрома необходимо проведение консультации оториноларинголога, аллергологическое обследование, рентгенологическое исследование околоносовых пазух [31].

К основным респираторным проявлениям при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) относятся: персистирующий непродуктивный кашель, утреннее першение в горле при пробуждении, свистящее дыхание ночью и (или) при пробуждении, ларингоспазм, эпизоды апноэ. Симптоматика гастроэзофагеального рефлюкса может усиливаться на фоне назначения некоторых лекарственных препаратов (теофиллины, антагонисты кальция, нитраты, трициклические антидепрессанты) [34].

Кашлевой рефлекс при ГЭРБ реализуется следующими путями: 1) желудочное содержимое может раздражать слизистую оболочку пищевода, воздействуя на чувствительные окончания блуждающего нерва и вызывая кашель; 2) желудочное содержимое, достигая уровня глотки и гортани (при высоком гастроэзофагеальном рефлюксе), раздражает чувствительную зону кашлевого рефлекса без аспирации; 3) желудочное содержимое, достигая уровня гортаноглотки, может аспирироваться в дыхательные пути, раздражая кашлевые рецепторы слизистой трахеобронхиального дерева. В последнее время установлено, что наряду с эзофагеально-трахеобронхиальным рефлексом определенное значение имеет и трахеобронхоэзофагеальный рефлекс, который также может инициировать рефлюкс-индуцированный кашель, вызванный инфекцией верхних дыхательных путей, через сигнализацию транзиторного рецепторного потенциала ваниллоида 1, связывающего дыхательные пути и пищевод [35].

Подтверждением диагноза является исчезновение кашля на фоне терапии антисекреторными препаратами и прокинетиками [36]. Американские гастроэнтерологи отмечают, что руководства по лечению кашля, опубликованные многочисленными респираторными обществами по всему миру, рекомендуют оценку и лечение ГЭРБ как неотъемлемый компонент диагностического/терапевтического алгоритма лечения хронического кашля. Однако значительное число пациентов с хроническим кашлем, предположительно вызванным ГЭРБ, не сообщают об улучшении, несмотря на агрессивную кислотосупрессивную терапию [37, 38].

Неастматический эозинофильный бронхит – относительно недавно признанная причина хронического кашля [39–41]. Он характеризуется наличием эозинофильного воспаления дыхательных путей, аналогичного наблюдаемому при БА. Однако, в отличие от БА, неастматический эозинофильный бронхит не связан с изменчивым ограничением воздушного потока или гиперреактивностью дыхательных путей. Различия в функциональной

ассоциации связаны с различиями в локализации тучных клеток в стенке дыхательных путей, с инфильтрацией гладких мышц дыхательных путей, происходящей у пациентов с астмой, и эпителиальной инфильтрацией у пациентов с неастматическим эозинофильным бронхитом [39].

Невротический кашель может быть проявлением невротического соматоформного расстройства. Такой кашель характеризуется непродуктивностью, нередко возникает в стандартных для пациента ситуациях (например, выступление перед аудиторией или при эмоциональных переживаниях/волнениях). Ожидание и предвидение кашля неизбежно провоцирует его появление. Активный поиск причины кашля у данной категории пациентов часто усиливает у них невротические и тревожные проявления [3, 42]. Эксперты CHEST рекомендуют заменить термины «психогенный кашель» и «привычный кашель», которые использовались ранее при описании невротического кашля, соответственно, на термины «соматический кашлевой синдром» и «тиковый кашель» [43].

Мучительный надсадный сухой кашель, сопровождающийся ощущением удушья и пробуждением от ночного сна, характерен для пациентов с ХСН при развитии декомпенсации по левожелудочковому типу. При развернутой клинике левожелудочковой недостаточности (приступы кардиальной астмы, альвеолярный отек легких) установить данное состояние не представляет особых трудностей. Дифференциальная диагностика бывает затруднительной на ранних стадиях развития застойных явлений в системе малого круга кровообращения, когда в результате венозной гиперемии может происходить отек слизистой мелких бронхов и бронхиол, приводящий не столько к альвеолярной гиповентиляции, сколько к нарушению легочной диффузии. Это состояние клинически во многом сходно с бронхообструктивным синдромом. В тех случаях, когда левожелудочковая недостаточность является осложнением ИБС, артериальной гипертензии (АГ), пороков сердца, кардиомиопатии, приступы удушья обычно начинаются в ночное время. Пациент просыпается от надсадного мучительного сухого кашля и ощущения удушья, имеющего на данной стадии сердечной декомпенсации преимущественно экспираторный характер [44].

В плане дифференциальной диагностики можно отметить, что у больных с легочной патологией, как правило, кашель возникает или усиливается по утрам, при заболеваниях сердца – к вечеру. Отхождение мокроты приносит облегчение пациенту с патологией легких, чего не отмечается у пациентов с ХСН [45]. При кашле, обусловленном сердечной недостаточностью, определенный положительный эффект дает назначение диуретиков [46].

Сухой кашель может отмечаться у пожилых пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (синдром кардиостимулятора – *pacemaker syndrome*). Кроме кашля, могут предъявлять жалобы на боль в груди, сердцебиение, головную боль, одышку, головокружение, недомогание, утомляемость, усталость, изменение мышления [2, 4].

Кашель является достаточно частым побочным эффектом (до 20%) применения ингибиторов АПФ при лечении АГ, ХСН и ИБС. Механизм возникновения кашля на фоне приема ингибиторов АПФ окончательно не ясен,

однако предполагается нарушение метаболизма брадикинина [47]. Выделяют ряд характерных особенностей кашля, вызванного ИАПФ: 1) обычно возникает в первые 2 нед. лечения ИАПФ, однако его появление может отмечаться и значительно позже (через 6 мес. после начала лечения); 2) нередко носит характер мучительного сухого пароксизмального; 3) может сопровождаться охриплостью и осиплостью голоса, иногда – дискомфортом в горле, ангионевротическим отеком губ и языка; 4) чаще появляется ночью, но может возникать и в течение дня, иногда усиливается в положении лежа, поэтому у больных с ХСН его бывает трудно отличить от пароксизмальной ночной одышки и ортопноэ. После отмены ИАПФ кашель обычно прекращается через несколько (1–7) дней, но в редких случаях может сохраняться до нескольких недель [47].

В китайский систематический обзор и сетевой метаанализ [48] было включено в общей сложности 135 РКИ с 45 420 пациентами, получавшими лечение одиннадцатью ингибиторами АПФ. Объединенный предполагаемый относительный риск (ОР) между ингибиторами АПФ и плацебо составил 2,21 (95% ДИ 2,05–2,39). При применении ингибиторов АПФ кашель возникал чаще, чем при применении блокаторов рецепторов к ангиотензину II [БРА] (ОР 3,2; 95% ДИ 2,91–3,51), а совокупный расчетный ОР между ингибиторами АПФ и блокаторами кальциевых каналов (БКК) составил 5,30 (95% ДИ 4,32–6,50). Используя метод кривой кумулятивного ранжирования (SUCRA), исследователи установили, что моксиприл занял первое место в качестве возможной причины кашля (SUCRA 80,4%), а спираприл – последнее (SUCRA 12,3%). Порядок для остальных ингибиторов АПФ был следующим: рамиприл (SUCRA 76,4%), фозиноприл (SUCRA 72,5%), лизиноприл (SUCRA 64,7%), бенazeприл (SUCRA 58,6%), квинаприл (SUCRA 56,5%), периндоприл (SUCRA 54,1%), эналаприл (SUCRA 49,7%), трандолаприл (SUCRA 44,6%) и каптоприл (SUCRA 13,7%).

В ряде случаев кашель может возникать при приеме бета-адреноблокаторов неселективных (пропранолол) и реже кардиоселективных [49], омепразола и лефлуномида [41]. Иногда при использовании пациентами ингаляторов (аэрозольных и порошковых), в частности при обструктивных бронхолегочных заболеваниях, возникает кашель, который может сопровождаться так называемым парадоксальным бронхоспазмом. Он возникает вследствие раздражения слизистой оболочки инертными газами или частицами ингалируемого в ротовую полость порошка [50, 51]. Если кашель возникает после приема лекарства, следует установить предполагаемый диагноз лекарственного кашля. Если кашель прекращается в течение 1–4 нед. после отмены препарата, это можно считать побочным эффектом препарата [41].

Недавно опубликованный китайский метаанализ (18 исследований, в которых приняли участие 97 462 ребенка, посвящен изучению факторов риска хронического кашля у детей [52]. Авторы установили, что БА (ОР 4,06; 95% ДИ 2,37–6,96; $p < 0,01$), плохая экология – выбросы оксида азота NO_2 (ОР 1,19; 95% ДИ 1,01–1,39; $p = 0,031$), ремонт дома (ОР 1,82; 95% ДИ 1,61–2,05; $p < 0,01$), табачный дым в окружающей среде (ОР 1,41; 95% ДИ 1,15–1,73; $p = 0,001$),

домашние животные (ОР 1,56; 95% ДИ 1,25–1,95; $p < 0,01$), плесень (ОР 1,64; 95% ДИ 1,45–1,85; $p < 0,01$) и возраст < 1 года (ОР 3,19; 95% ДИ 1,8–5,63; $p < 0,01$) являются факторами риска хронического кашля у детей.

Хронический кашель является значительной медицинской проблемой с высокой степенью заболеваемости [53] и может отрицательно влиять на качество жизни [54].

В рамках дифференциальной диагностики необходимо учитывать все перечисленные выше причины кашля, а также ряд сопутствующих факторов, например, сезонность кашля. Так, пик заболеваемости респираторными инфекциями наблюдается в период с сентября по май [55], в весенне-летний период отмечается рост аллергических заболеваний [56], а весной (апрель, май) и осенью (октябрь, ноябрь) наступает период обострения кислотозависимых заболеваний, в том числе и ГЭРБ [57].

В британском обзоре [58] подчеркивается, что врачи всегда должны стремиться к четкому диагнозу, учитывая распространенные и редкие заболевания. Одним из общепринятых принципов дифференциальной диагностики является тезис Роберта Хэгллина о том, что «частые болезни встречаются часто, а редкие – редко». Однако в отдельном конкретном случае для выяснения причины заболевания и постановки диагноза теория вероятности не имеет никакого значения. Болезнь может быть редкой или распространенной, это не отнимает и не дает шансов на выздоровление в случае с конкретным пациентом. Если диагноз может быть поставлен на основе конкретных диагностических критериев, то эти критерии либо присутствуют, либо отсутствуют [57].

Кашель может также присутствовать без какой-либо идентифицируемой основной причины (идиопатический кашель) или быть резистентным к терапии, которая улучшает сопутствующие состояния [11, 58].

В руководстве экспертов CHEST [40] по кашлю отмечается, что наиболее распространенными причинами хронического кашля являются синдром кашля верхних дыхательных путей, БА, ГЭРБ, неастматический эозинофильный бронхит, комбинации этих четырех состояний, реже – различные смешанные состояния. В китайском исследовании [30] причина хронического кашля была определена у 95,1% пациентов, из которых у 83 пациентов (83,5%) была одна причина, у 32 (13,6%) – 2 причины и у 3 (2,9%) – 3 причины. Соответственно, в реальной клинической практике могут иметь место миксты (от лат. *mixtio* – смешивание) причин кашля, которые по времени возникновения можно разделить на последовательные (при наличии нескольких возможных причин, которые проявляются в разное время) и комбинированные (текущий кашель многокомпонентен, его можно «расчленить» на составляющие и лечить каждую его часть по-своему).

ЛЕЧЕНИЕ

Успешное лечение кашля является важной задачей в клинической практике. С учетом многообразия причин кашля, возможной многокомпонентности кашля препаратом выбора становятся комбинированные препараты.

В качестве такого препарата можно рассмотреть комбинированное отхаркивающее средство: сироп Кашнол® Экспекторант (МНН: бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол). Рассмотрим основные компоненты препарата.

Сальбутамол. Бронходилататоры показаны при изнуряющем кашле и (или) доказанной обструкции дыхательных путей. Сальбутамол оказывает бронхолитическое действие путем селективного действия на бета-2-адренергические рецепторы бронхов. Обосновано назначение сальбутамола в случаях, когда немедикаментозные методы не облегчают изнуряющего кашля, особенно при признаках бронхиальной гиперреактивности (дистанционные хрипы) [3]. Сальбутамол (в форме сиропа) использовался в качестве успокаивающего средства от кашля у детей от 1,5 мес. до 12 лет. По мнению итальянских педиатров, его эффективность при кашле связана с действием препарата на спастический компонент [59].

Бромгексин. Бромгексин разжижает мокроту, увеличивает ее объем. Муколитическое (секретолитическое) действие обусловлено способностью деполимеризовать и разжижать мукопротеины и мукополисахаридные волокна. Бромгексин также активирует реснитчатый эпителий, что улучшает мукоцилиарный клиренс, облегчая выведение мокроты [3]. В обзоре итальянских пульмонологов [60] отмечается, что клинические исследования бромгексина проводились в основном на пациентах с хроническим бронхитом и пациентах с различными респираторными заболеваниями и продемонстрировали эффективность бромгексина в улучшении респираторных симптомов. Кроме того, совместное введение антибиотиков с бромгексином усиливало действие антибиотика. В итальянско-швейцарском обзоре [61] указывается, что бромгексин и другие муколитики полезны при терапии инфекций верхних дыхательных путей, включая острый бронхит, синусит и риносинусит.

Новые свойства бромгексина были описаны в пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Оказалось, что бромгексин является специфическим ингибитором трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), которая играет ключевую роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-хозяева [62]. Результаты клинических исследований показали, что бромгексин эффективен в улучшении клинических результатов COVID-19 и оказывает профилактическое действие, ингибируя TMPRSS2 и проникновение вируса в клетки-хозяева [62–64].

Гвайфенезин. Гвайфенезин (глицерил гваяколат) стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, в результате вырабатываются нейтральные полисахариды, а кислые мукополисахариды деполимеризуются. Вследствие этого снижается вязкость мокроты и увеличивается ее объем – сухой непродуктивный кашель переходит в продуктивный. Кроме того, гвайфенезин также активирует реснитчатый эпителий бронхов, способствуя выведению мокроты. Есть и еще один дополнительный позитивный эффект гвайфенезина – миорелаксирующий. Напряжение дыхательных мышц при сухом кашле вызывает боль, а действие гвайфенезина купирует ее [3].

В американском исследовании [65] показано, что гвайфенезин подавляет чувствительность кашлевого рефлекса

у пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей, чьи кашлевые рецепторы временно гиперчувствительны. Возможные механизмы включают центральный противокашлевой эффект или периферический эффект за счет увеличения объема мокроты, служащей барьером, защищающим кашлевые рецепторы в респираторном эпителии от кашлевого стимула.

В нескольких американских обзорах [66, 67] отмечается, что клиническая фармакология и клинические исследования подтверждают клиническую полезность гвайфенезина при респираторных заболеваниях, когда преобладает гиперсекреция слизи: острые инфекции верхних дыхательных путей, стабильный хронический бронхит и риносинусит. В обзоре американских аллергологов [68] отдельно приводятся данные, свидетельствующие об эффективности гвайфенезина для лечения вязкой раздражающей носовой слизи при рините. В недавнем китайском обзоре [69] подчеркивается роль гвайфенезина в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ, у которых хроническая гиперсекреция слизи является одним из основных факторов, способствующих повышению риска заболеваемости и смертности.

В проспективном индийско-американском исследовании [70] гвайфенезин хорошо переносился и имел благоприятный профиль безопасности у 552 взрослых в остальном здоровых пациентов, страдающих от симптомов кашля, густой мокроты и заложенности груди, связанных с ОРВИ. В серии публикаций американских аллергологов и врачей общей практики [70–74] отмечается эффективность (улучшение симптомов и качества жизни) и безопасность гвайфенезина при длительном применении для лечения симптомов, связанных с выделением слизи, у пациентов с хроническим бронхитом [71, 72], ХОБЛ [72, 73], хроническим риносинуситом [72, 74], сезонной аллергией [72].

Благодаря синергичному действию входящих в состав компонентов (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) препарат Кашнол® Экспекторант обладает муколитическим, отхаркивающим и бронхолитическим действием.

Эффективность и безопасность комбинации «бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол» продемонстрирована в целом ряде клинических исследований.

В индийском сравнительном исследовании [75] было отмечено, что у пациентов с кашлем, связанным с различными респираторными заболеваниями, такими как бронхит и инфекции верхних или нижних дыхательных путей, улучшение и облегчение симптомов были почти немедленными, более быстрыми и лучшими в группе, получавшей комбинацию, по сравнению с группой сравнения, получавшей другие препараты. По параметру эффективности 96% врачей оценили комбинацию как имеющую либо «очень высокую эффективность», либо «высокую эффективность» по сравнению с только 34% врачей, которые оценили другие препараты от кашля как имеющие «высокую» или «очень высокую эффективность». В то время как по параметру приемлемости 96% пациентов оценили приемлемость комбинации как «высокую» или «хорошую» по сравнению с 24% пациентов, которые оценили приемлемость других препаратов от кашля как «высокую» или «хорошую».

Эффективность и безопасность комбинации при лечении кашля нашли отражение в отчете индийской национальной исследовательской группы [76]. Комбинированный препарат был эффективен в контроле кашля, одышки и уменьшении объема мокроты, при этом никаких серьезных побочных эффектов экспертами не было отмечено.

В более позднем индийском рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании [77] оценивали эффективность, безопасность и переносимость комбинации по сравнению с отхаркивающими средствами, содержащими сальбутамол и либо гвайфенезин, либо бромгексин при продуктивном кашле. В группе комбинированного препарата наблюдалось улучшение симптомов у большего числа пациентов и более раннее начало действия по снижению частоты и тяжести кашля и улучшению характеристик мокроты по сравнению с двумя другими группами.

Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования [78] эффективности и безопасности комбинации «бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол» показали, что комбинированный препарат в стандартной дозе является эффективным средством для лечения кашля у детей старше 3 лет и взрослых до 78 лет с ОРВИ и острым бронхитом, обострением этих заболеваний или ХОБЛ I-II степени, а 91% лечащих врачей характеризуют препарат как высокоэффективный.

В отечественном клиническом исследовании [79] выявлено, что назначение комбинации бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол (препарат Кашнол®) при остром бронхите, трахеобронхите у детей в составе комплексной терапии приводит к положительному клиническому эффекту в 86,7% случаев, при этом очень высокая и высокая клиническая эффективность отмечалась у 73,2% наблюдаемых пациентов. Прием препарата приводил к более быстрому снижению интенсивности и частоты кашля, укорочению кашлевого периода в 1,6 раза, улучшению аускультативной картины в легких, нормализации ночного сна. На фоне приема данного лекарственного средства отмечается уменьшение потребности в системных антибиотиках в 1,8 раза, а также укорочение длительности заболевания в 1,6 раза. Авторы рекомендуют препарат Кашнол® к широкому практическому применению в составе комплексной терапии острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей (острого бронхита, трахеобронхита) в педиатрической практике с 3-летнего возраста

в возрастной дозе в течение 7–10 дней в качестве муколитического, отхаркивающего и бронхолитического средства.

Необходимо отметить, что комбинация действующих веществ, входящих в состав препарата Кашнол® Экспекторант, «бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол» рекомендована к применению в методических рекомендациях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко «Острый бронхит» [80] и в Федеральных клинических рекомендациях МЗ РФ «Острый бронхит у взрослых» [81], «Хронический бронхит» [82] и «Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых» [55].

Форма выпуска препарата Кашнол® Экспекторант – сироп в виде жидкости красного цвета с характерным запахом малины во флаконах по 100 и 200 мл для приема внутрь, в 5 мл содержится: бромгексина гидрохлорид 2 мг, гвайфенезин 50 мг, сальбутамола сульфат 1,205 мг, что соответствует содержанию сальбутамола 1 мг. Разовая доза зависит от возраста, частота приема – 3 раза/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный выше обзор демонстрирует, что спектр возможных причин кашля характеризуется многообразием. Вместе с тем на первый план в дифференциально-диагностическом поиске выходит патология органов дыхания, и чаще всего на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи врачам первичного звена (терапевтам, педиатрам, врачам общей практики) приходится иметь дело с кашлем, причиной развития которого являются ОРВИ и грипп, острый бронхит и трахеит, обострение хронического бронхита и ХОБЛ. С учетом возможной многокомпонентности кашля, наличия в клинической картине наряду с бронхитическим синдромом катарально-респираторного и бронхообструктивного синдромов препаратом выбора становятся комбинированные препараты. Фармакологические свойства компонентов комбинированного препарата Кашнол® Экспекторант, их подтвержденная эффективность и безопасность в терапевтической и педиатрической практике позволяют рассматривать препарат Кашнол® Экспекторант в качестве комбинированного отхаркивающего средства против кашля у взрослых и детей и рекомендовать его более широкое применение у пациентов на этапе оказания амбулаторно-поликлинической помощи населению. 

Поступила / Received 10.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2024

Принята в печать / Accepted 30.10.2024

Список литературы / References

- Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>.
- Трухан ДИ, Багисева НВ. Дифференциальная диагностика и лечение кашля на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Терапия*. 2018;(1):77–86. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35950>.
- Trukhan DI, Bagisheva NV. Differential diagnosis and treatment of cough at the stage of primary health care. *Therapy*. 2018;(1):77–86. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35950>.
- Трухан ДИ, Филимонов СН. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб.: СпецЛит; 2019. 176 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/cqgcpn>.
- Трухан ДИ, Багисева НВ. Дифференциальная диагностика и лечение кашля на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Фарматека*. 2018;(3):11–18. <https://doi.org/10.18565/harmateca.2018.3.11-18>.
- Trukhan DI, Bagisheva NV. Differential diagnostics and treatment of the cough at the stage of primary healthcare. *Farmateka*. 2018;(3):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.3.11-18>.
- Таранушенко ТЕ. Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-100-106>.
- Taranushenko TE. Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-100-106>.
- Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Кузнецова ОЮ, Исмагилова ДР. Кашель у детей: особенности диагностики и выбор терапии. *Медицинский совет*. 2024;(1):40–45. <https://doi.org/10.21518/ms2023-483>.

- Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Kuznetsova OY, Ismagilova DR. Cough in children: features of diagnosis and choice of therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-483>.
7. Трухан ДИ. Рациональная терапия кашля. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(2):32–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uaahbjh>.
 8. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов*. Новокузнецк: Полиграфист; 2016. 141 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wobuqv>.
 9. Орлова НВ. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(17):124–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>.
 10. Орлова НВ. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>.
 11. Чикина СЮ. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2022;16(18):90–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.
 12. Chikina SY. Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.
 13. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00370-w>.
 14. Drake MG, McGarvey LP, Morice AH. From bench to bedside: The role of cough hypersensitivity in chronic cough. *Clin Transl Med*. 2023;13(8):e1343. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1343>.
 15. Al-Biltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Cough as a neurological sign: What a clinician should know. *World J Crit Care Med*. 2022;11(3):115–128. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i3.115>.
 16. Трухан ДИ, Филимонов СН, Багешева НВ. *Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения*. СПб.: СпецЛит; 2022. 286 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xdzely>.
 17. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014;(8):44–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sljctz>.
 18. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Clinical features and treatment of acute respiratory viral infections in therapist practice. *Vrach*. 2014;(8):44–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sljctz>.
 19. Трухан ДИ, Мазуров АЛ, Речапова ЛА. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):76–82. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>.
 20. Трухан ДИ, Мазуров АЛ, Речапова ЛА. Acute respiratory viral infections: Current issues in diagnosis, prevention and treatment for therapists. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(11):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>.
 21. Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС, Голошубина ВВ. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*. 2023;30(1-2):136–145. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145>.
 22. Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС, Голошубина ВВ. Acute respiratory viral infections: possibilities of vitamin and mineral complexes in treatment, prevention and rehabilitation. *Farmateka*. 2023;30(1-2):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145>.
 23. Трухан ДИ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания. *Медицинский совет*. 2022;16(18):154–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.
 24. Трухан ДИ. New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):154–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>.
 25. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):95S–103S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.95S.
 26. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(1):147–154. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.027>.
 27. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01501-0>.
 28. Li FY, Deng Z. Progress in the pathogenesis of post-infectious persistent cough. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2022;45(2):213–217. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20210610.00415>.
 29. Grigoraş C. Chronic cough—etiological diagnosis problems. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2003;107(2):312–316. (In Romanian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14755933/>.
 30. Song WJ, Hui KKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, Chung KF. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):533–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9).
 31. Трухан ДИ. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. *Фарматека*. 2022;(13):15–25. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.13.15-24>.
 32. Трухан ДИ. A comorbid patient at a therapeutic reception during the COVID-19 pandemic. Current aspects of the rehabilitation period. *Farmateka*. 2022;(13):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.13.15-24>.
 33. Лещенко ИВ, Эсаулова НА, Глушкова ТВ, Скорняков СН. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):203–209. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>.
 34. Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, Skorniyakov SN. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(3):203–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>.
 35. Braman SS. Chronic cough due to chronic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):104S–115S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.104S.
 36. Braman SS, Callahan-Lyon P, Madison JM, Ireland B, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Chronic Cough Due to Stable Chronic Bronchitis: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(2):705–718. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.02.015>.
 37. Christe A, Prella M, Schweizer V, Janssens JP. Physiopathology and treatment of cough: an etiological approach. *Rev Med Suisse*. 2020;16(715):2204–2210. (In French) <https://doi.org/10.53738/REVMEDE.2020.16.715.2204>.
 38. Lu GL, Lin JT. The spectrum and clinical features of causes for chronic cough. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009;32(6):422–425. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957776/>.
 39. Шиленкова ВВ. Кашель с позиции оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2015;15:84–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vibpck>.
 40. Shilenkova VV. Cough from the otolaryngologist perspective. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;15:84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vibpck>.
 41. Pratt MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinusitis (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):63S–71S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.63S.
 42. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Kollarik M. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(2):121–126. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.11.014>.
 43. Трухан ДИ. Симптом изжоги в реальной клинической практике: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Справочник поликлинического врача*. 2021;(1):30–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/jgxdif>.
 44. Трухан ДИ. Symptom of heartburn in real clinical practice: current aspects of differential diagnosis and treatment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2021;(1):30–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/jgxdif>.
 45. Zhang L, Aierken A, Zhang M, Qiu Z. Pathogenesis and management of gastroesophageal reflux disease-associated cough: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023;15(4):2314–2323. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1757>.
 46. Трухан ДИ, Викторова ИА. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Медицинский совет*. 2019;(14):22–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-22-31>.
 47. Трухан ДИ, Викторова ИА. Gastroesophageal reflux disease: actual aspects of diagnosis and treatment in real clinical practice of therapist. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(14):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-22-31>.
 48. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis PV. A causal relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate. *Lung*. 2014;192(1):39–46. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9528-7>.
 49. Трухан ДИ, Чусова НА, Дрокина ОВ. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):44–52. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559>.
 50. Трухан ДИ, Чусова НА, Дрокина ОВ. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559>.
 51. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl.):116S–121S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.116S.
 52. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
 53. Ding H, Shi C, Xu X, Yu L. Drug-induced chronic cough and the possible mechanism of action. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3562–3570. <https://doi.org/10.21037/apm-20-819>.
 54. Haydour Q, Alahdab F, Farah M, Barrionuevo P, Vertigan AE, Newcombe PA et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest*. 2014;146(2):355–372. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0795>.
 55. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, Feinstein A, Chang AB, Newcombe PA et al. Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2015;148(1):24–31. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0423>.
 56. Трухан ДИ, Филимонов СН, Темникова ЕА. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Терапевтические аспекты в кардиологии*. СПб.: СпецЛит; 2022. 365 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rplneq>.
 57. Трухан ДИ, Филимонов СН, Багешева НВ. *Болезни органов дыхания: актуальные аспекты диагностики и лечения*. Новокузнецк: Полиграфист; 2020. 227 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ppvutl>.

46. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецДит; 2016. 319 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yopspb>.
47. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Системные гипертензии*. 2014;11(1):73–77. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/340>.
- Trukhan DI, Tarasova LV. Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Systemic Hypertension*. 2014;11(1):73–77. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/340>.
48. Hu Y, Liang L, Liu S, Kung JY, Banh HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2023;25(8):661–688. <https://doi.org/10.1111/jch.14695>.
49. Трухан ДИ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;1(1):26–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ubzgrz>.
- Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;1(1):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ubzgrz>.
50. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ, Багисшева НВ. Роль и место врача общей практики в диагностике и лечении бронхиальной астмы. *Справочник врача общей практики*. 2013;7:4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rfyhwt>.
- Trukhan DI, Tarasova LV, Bagisheva NV. The role and place of the general practitioner in the diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Journal of Family Medicine*. 2013;7:4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rfyhwt>.
51. Трухан ДИ, Багисшева НВ. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):80–85. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/390/390cc7c15a25bfe6a483ae530511cf7.pdf>.
- Trukhan DI, Bagisheva NV. Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary health care assistance. *Consilium Medicum*. 2017;19(3):80–85. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/390/390cc7c15a25bfe6a483ae530511cf7.pdf>.
52. Zheng K, Tang L, Wang X, Chen L, Zhao Y, Chen X. The risk factors for chronic cough in children: A meta-analysis covering five continents. *Respir Med*. 2024;232:107752. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107752>.
53. Song WJ, Morice AH. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):394–402. <https://doi.org/10.4168/aa.2017.9.5.394>.
54. Šestáková Z. Chronic cough. *Cas Lek Ceska*. 2022;161(6):232–235. Available at: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2022-6-5/chronicky-kasel-133001>.
55. Чуланов ВП, Горелов АВ, Малайин АГ, Зайцев АА, Малеев ВВ, Арсланова ЛВ и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1.
56. Трухан ДИ, Алексеев ВА, Калашникова НМ, Минаева ВЮ, Шеляпина ОВ, Нестерова КИ и др. Опыт применения комбинированных препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении аллергических ринитов. *Врач*. 2021;32(3):73–81. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-13>.
- Trukhan DI, Alekseenko VA, Kalashnikova NM, Minaeva VYu, Shelyapina OV, Nesterova KI et al. Op The use of combined recombinant interferon alpha-2b medications in the treatment of allergic rhinitis. *Vrach*. 2021;32(3):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-03-13>.
57. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Боль в эпигастральной области: актуальные аспекты дифференциальной диагностики. *Медицинский совет*. 2024;18(15):12–21. <https://doi.org/10.21518/ms2024-365>.
- Trukhan DI, Tarasova LV. Pain in the epigastric area: current aspects of differential diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-365>.
58. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364–1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60595-4).
59. Vittadini G. Use of salbutamol in cough sedation in pediatrics. *Arch Sci Med*. 1977;134(4):487–492. (In Italian) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/610696/>.
60. Zanas A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:7. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>.
61. Scaglione F, Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2019;12:1179550618821930. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>.
62. Bahadoram S, Keikhaei B, Bahadoram M, Mahmoudian-Sani M, Hassanzadeh S, Saeedi-Boroujeni A, Alikhani K. Бромгексин как потенциальный препарат против COVID-19: от гипотезы к клиническим исследованиям. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(2):126–132. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>.
- Bahadoram S, Keikhaei B, Bahadoram M, Mahmoudian-Sani M, Hassanzadeh S, Saeedi-Boroujeni A, Alikhani K. Bromhexine is a potential drug for COVID-19: From hypothesis to clinical trials. *Voprosy Virusologii*. 2022;67(2):126–132. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-106>.
63. Depfenthart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):801–812. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3>.
64. Panahi Y, Gorabi AM, Talaei S, Beiraghdar F, Akbarzadeh A, Tarhriz V, Mellatyar H. An overview on the treatments and prevention against COVID-19. *Virat J*. 2023;20(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01973-9>.
65. Dicipinigitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2003;124(6):2178–2181. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2178>.
66. Albrecht HH, Dicipinigitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>.
67. Ohar JA, Donohue JF, Spangenthal S. The Role of Guaifenesin in the Management of Chronic Mucus Hypersecretion Associated With Stable Chronic Bronchitis: A Comprehensive Review. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(4):341–349. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139>.
68. Storms W, Farrar JR. Guaifenesin in rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9(2):101–106. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0015-4>.
69. Shah BK, Singh B, Wang Y, Xie S, Wang C. Mucus Hypersecretion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Treatment. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:8840594. <https://doi.org/10.1155/2023/8840594>.
70. Tripathi S, Nihare A, Sharma G, Shea T, Albrecht H. Safety And Tolerability Of Extended-Release Guaifenesin In Patients With Cough, Thickened Mucus And Chest Congestion Associated With Upper Respiratory Tract Infection. *Drug Healthc Patient Saf*. 2019;11:87–94. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S222109>.
71. Storms WW, Miller JE. Daily use of guaifenesin (Mucinex) in a patient with chronic bronchitis and pathologic mucus hypersecretion: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:156–157. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.02.009>.
72. Singer E, Miller JE. Improved quality of life associated with long-term use of guaifenesin in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) & stable chronic bronchitis: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018;26:9–10. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.002>.
73. Storms WW, Miller JE. Improved lung function and quality of life following guaifenesin treatment in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018;24:84–85. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.04.009>.
74. Singer E, Miller JE. Improved quality of life associated with long-term daily use of guaifenesin (Mucinex®) in a patient with chronic rhinosinusitis: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(9):omy060. <https://doi.org/10.1093/omcr/omy060>.
75. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients—a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc*. 2000;98(2):68–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11016157/>.
76. Ainapure SS, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(2):111, 114. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482804/>.
77. Prabhu Shankar S, Chandrashekharan S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–314, 316–318, 320. Available at: https://www.researchgate.net/publication/49648733_Efficacy_safety_and_tolerability_of_salbutamol_guaifenesin_bromhexine_ascorilR_expectorant_versus_expectorants_containing_salbutamol_and_either_guaifenesin_or_bromhexine_in_productive_cough_A_random.
78. Нургожин ТС, Гуляев АЕ, Еремекбаева БА, Жаугашева СК, Абуова ГТ, Ан ЭА. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая медицина*. 2013;91(6):50–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qiurwb>.
- Nurgozhin TS, Guliaev AE, Ermekbaeva BA, Zhaugasheva SK, Abuova GT, An EA. Results of international multicentre non-interventional clinical study of the effectiveness and safety of ascoril expectorant for the treatment of cough in Kazakhstan and Uzbekistan. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(6):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qiurwb>.
79. Маланicheva TG, Самороднова ЕА. Рациональная комбинированная терапия кашля у детей с острыми воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей. *Поликлиника*. 2014;(4-2):75–78. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/201404\(2\)/75-78.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201404(2)/75-78.pdf).
- Malanicheva TG, Samorodnova EA. Rational combination therapy of cough in children with acute inflammatory diseases of the lower respiratory tract. *Poliklinika*. 2014;(4-2):75–78. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/201404\(2\)/75-78.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201404(2)/75-78.pdf).
80. Зайцев АА, Лещенко ИВ. *Острый бронхит: методические рекомендации*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2022. 84 с. Режим доступа: https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit_2022.pdf.
81. Авдеев СН, Зайцев АА, Лещенко ИВ, Визель АА, Малайин АГ, Плоскирева АА, Синопальников А.И. *Острый бронхит у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. 42 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf.
82. Авдеев СН, Демко ИВ, Зайцев АА, Игнатова ГЛ, Кравченко НЮ, Лещенко ИВ и др. *Хронический бронхит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 62 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/655_1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, В.В. Голошубина, В.И. Гусина

Анализ материала – Д.И. Трухан, В.В. Голошубина, В.И. Гусина

Редактирование – Д.И. Трухан

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, В.В. Голошубина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan

Text development – Dmitry I. Trukhan

Literature review – Dmitry I. Trukhan, Victoria V. Goloshubina, Valentina I. Gusina

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Victoria V. Goloshubina, Valentina I. Gusina

Editing – Dmitry I. Trukhan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Victoria V. Goloshubina

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Голошубина Виктория Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Гусина Валентина Ивановна, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; valentina.gusina@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Victoria V. Goloshubina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Valentina I. Gusina, Assistant of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; valentina.gusina@mail.ru

Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики

О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, М.Л. Каракина², В.В. Наумова^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Р.К. Калматов³, Р. Ажимаматова³, И.Д. Исмаилов³

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

³ Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331

Резюме

Введение. Проблема заболеваний легких у пациентов с первичными дефектами антителообразования недостаточно исследована, особенно в зависимости от климатогеографических и демографических условий реальной клинической практики.

Цель. Исследовать структуру заболеваний легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования на Среднем Урале в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В 2013 г. в Свердловской области создан регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), в котором в настоящее время состоят 209 человек. Основную группу регистра составляют пациенты с дефектами антителообразования (ДА) (n = 143, 68,4%): пациенты с агаммаглобулинемией (АГГ, n = 11), общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН, n = 37), дефицитом PIK3-киназы (n = 3), с селективным дефицитом IgA (СД IgA, n = 92). Диагноз ПИД был установлен на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и European Societies of Immunodeficiencies, в ряде случаев имеет генетическое подтверждение. Для диагностики поражений легких использовали данные анамнеза пациентов, рентгенологические, функциональные, иммунологические исследования.

Результаты. Неоднократные пневмонии наблюдались у всех пациентов с АГГ и ОВИН, особенно в дебюте заболевания. Также регистрировались бронхоэктазы (37,6% пациентов), хроническая обструктивная болезнь легких (70,3%), бронхиальная астма (только у пациентов СД IgA), интерстициальное поражение легких (только у пациентов с ОВИН).

Выводы. На Среднем Урале заболевания легких, особенно пневмонии и бронхоэктазы, являются наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ДА. Исследование уровня IgG, IgM, IgA необходимо у пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью, интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой, при раннем дебюте хронической обструктивной болезни легких без статуса курения.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, первичные дефекты антителообразования, неоднократные пневмонии, бронхоэктазы, уровень иммуноглобулинов

Для цитирования: Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Каракина МЛ, Наумова ВВ, Калматов РК, Ажимаматова Р, Исмаилов ИД. Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики. *Медицинский совет.* 2024;18(20):202–209. <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice

Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Marina L. Karakina², Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Roman K. Kalmatov³, Rakhima Azhimamatova³, Imetkul D. Ismailov³

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

³ Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan

Abstract

Introduction. The problem of lung diseases in patients with primary defects in antibody production has not been sufficiently studied, especially depending on the climatic, geographical and demographic conditions of real clinical practice.

Aim. To study the structure of lung disorders in adult patients with primary antibodies defects in the Middle Urals in real clinical practice.

Materials and methods. Register of adult patients with primary immunodeficiencies (PID) were created in 2013 in the Sverdlovsk region. Now it contains 209 people. The main group of the register is patients with primary antibodies defects (PAD, n = 143, 68.4%: agammaglobulinemia (AGG, n = 11, common variable immune deficiency (CVID, n = 37), PIK3-Kinase deficiency (n = 3),

Selective IgA deficiency (SD IgA, n = 92). The diagnosis of PID was established on the criteria for the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and European Societies of Immunodeficiencies, in some cases it has a genetic confirmation. We used medical history of patients, radiological, functional studies to establish lung lesions. We occurred immunological examination for all PID patients.

Results. Repeated pneumonia were observed in all patients with AGG and CVID, especially in the onset of PID. Patients also had diseases such as bronchiectasis (up to 37.6% of patients), chronic obstructive lung disease (up to 70.3% of patients), bronchial asthma (only SD IgA), interstitial lung disease (only CVID).

Conclusion. According to our data, in the Middle Urals, lung diseases, especially pneumonia and bronchiectasis, are the most common clinical manifestations in patients with DA. Analysis of immunoglobulins' level is necessary in patients with repeated pneumonia, bronchiectasis and interstitial lung disease, bronchial asthma and early onset of chronic obstructive lung disease without smoking status.

Keywords: primary immunodeficiencies, primary antibodies defects, repeated pneumonias, bronchiectasis, immunoglobulin level

For citation: Kovtun OP, Beltyukov EK, Karakina ML, Naumova VV, Kalmatov RK, Azhimamatova R, Ismailov ID. Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа генетически обусловленных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [1–4]. Врожденные нарушения иммунитета проявляются повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, аутоиммунитету, аутовоспалительным заболеваниям, аллергии и/или злокачественным новообразованиям. Количество известных генетических дефектов, идентифицированных как вызывающие ПИД, в настоящее время составляет около 500 [4]. Заболеваемость ПИД в международных регистрах составляет 11,2 на 100 000 рождений [5], из которых 71% диагностируется в возрасте до 18 лет. Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета достигают около 60% от всех ПИД. Частота встречаемости первичных иммунодефицитов с дефектами антителообразования варьирует в зависимости от выявленного дефекта: селективный дефицит IgA – 1:300–1:700; общая вариационная иммунная недостаточность – 1:7 000–1:200 000; X-сцепленная агаммаглобулинемия – 1:50 000–1 000 000. В 80% случаев возраст пациентов к моменту постановки диагноза не превышает 20 лет [6].

В реальной клинической практике первичные иммунодефициты могут встречаться на приеме у любого врача, но чаще у врача-педиатра, терапевта, пульмонолога и аллерголога-иммунолога. Это связано с тем, что клинические проявления бронхолегочной патологии, прежде всего инфекций, – самая частая манифестация ПИД [7, 8]. В отечественной и зарубежной литературе немало указаний на поражения легких у пациентов с ПИД [9–13]. Однако недостаточно данных о климатогеографических и демографических особенностях распространенности ПИД и связанных с врожденной иммунной недостаточностью заболеваний легких. Например, сведения о пациентах с ПИД в Средней Азии единичные, имеются указания о 9 пациентах в Кыргызстане и 6 пациентах в Узбекистане [14, 15]. Большие территории, достаточно

высокая плотность населения, массовые перемещения людей во все исторические периоды в этой географической местности (например, караванная дорога «Великий шелковый путь») делают востребованными исследования проблемы врожденных ошибок иммунитета в этом регионе. Несомненный научный интерес вызывает сопоставление заболеваемости, распространенности поражений легких у пациентов с первичными дефектами антителообразования в контрастных климатогеографических регионах, например Среднего Урала и Средней Азии. В связи с этим **цель** работы – исследование структуры заболеваний легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования на Среднем Урале в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2013 г. в Свердловской области (Средний Урал) создан регистр взрослых пациентов с ПИД, в котором в настоящее время состоят 209 человек (*табл. 1*).

Регистр включает сведения о пациенте, нозологической форме ПИД, дебюте заболевания, семейном анамнезе, об основных клинических и лабораторных симптомах болезни, о проводимой терапии и ее эффективности [7]. Основную группу регистра составляют пациенты с преимущественными дефектами антителообразования (ДА) – 143 человека (68,4%). Группа ДА является самой большой и в регистрах ПИД других регионов Российской Федерации и других стран [9, 16–20].

При ДА часть пациентов нуждается в заместительной терапии иммуноглобулинами. В нашем регистре это больные с агаммаглобулинемией (АГГ, n = 11), и общей вариационной иммунной недостаточностью (ОВИН, n = 37), дефицитом PIK3-киназы (n = 3). Другая часть пациентов не нуждается в вышеуказанной терапии, это больные с селективным дефицитом IgA (СД IgA, n = 92).

Диагноз ПИД у наших пациентов был установлен на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и European

● **Таблица 1.** Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами, данные на июнь 2024 г.

● **Table 1.** The Register of adult patients with PID, data for June 2024

Группы ПИД	Нозологии ПИД	Количество пациентов, п		
		всего	мужчины	женщины
I. Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом	ГиперIgE-синдром	5	3	2
	Атаксия-телеангиэктазия	1	1	-
	Синдром Ди Джорджи	2	-	2
	Синдром Вискотта – Олдрича	1	1	-
	Синдром Кабуки	1	1	-
	Синдром Ниймиген	1	-	1
II. Преимущественные дефекты антителообразования	Агаммаглобулинемия	11	10	1
	Общая переменная иммунная недостаточность	37	6	31
	Селективный дефицит IgA	92	48	44
	Дефицит PIK3-киназы	3	1	2
III. Болезни иммунной дисрегуляции	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	1	1	-
	ВАСН2-синдром	1	1	-
IV. Врожденные дефекты фагоцитов и/или их функций	Хроническая гранулематозная болезнь	2	1	1
	Врожденная нейтропения	1	1	-
V. Аутовоспалительные болезни	Средиземноморская лихорадка	5	4	1
	Синдром Маджида	1	-	1
VI. Дефекты комплемента	Наследственный ангионевротический отек	30	8	22
VII. Фенокопии	Синдром Гуда	1	-	1
VIII. Неверифицированный ПИД		13	9	4
Итого		209	96	113

ПИД – первичные иммунодефициты.

Societies of Immunodeficiencies (ESID) [21]. Диагноз у больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией был подтвержден генетически (дефект в гене *ВТК*). Также в регистре состоят пациенты с ОВИН и дефицитом PIK3-киназы, имеющие генетическое подтверждение заболевания.

Для установления поражений легких использовали данные анамнеза больных, прежде всего наличие неоднократных пневмоний в дебюте и в течение заболевания, а также бронхоэктазов, резекций легких. Рентгенография грудной клетки проведена на Axion Luminos (Siemens), спиральная компьютерная томография – на Siemens Somatom 64. Функция внешнего дыхания выполнена на спирографе Erich Jaeger GmbH; определялись: ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ; при этом функциональным подтверждением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) было снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 в результате бронхолитической пробы с 400 мкг салбутамола.

Во всех группах пациентов проводили иммунологическое обследование с оценкой следующих показателей:

- число основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (количественное и процентное содержание в периферической крови): CD3+, CD4+, CD8+, CD 19+, CD16+, CD56+, HLA-DR;
- уровни иммуноглобулинов G, A, M, E крови;

■ показатели фагоцитоза: определение поглотительной и метаболической активности фагоцитов периферической крови, идентификация образования активных форм кислорода лейкоцитами.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA). Уровни сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом турбодиметрии (Cobas Integra 400). Показатели фагоцитоза оценивали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) (Sigma-Aldrich). Стимулированный НСТ-тест проводился в цельной крови с нейтрофилами, активированными 0,1 мл суспензии латекса с размером частиц 1,5 мкм.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3), т.к. распределение отличалось от нормального.

Статистические показатели рассчитаны с помощью программы Statistica для Windows, версия 13.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время средний возраст пациентов с ОВИН составляет 37,4 года (Q1-Q3: 19,2–50,1), пациентов с АГГ – 22,1 года (Q1-Q3: 19,6–29,1), с СД IgA – 24,2 года (Q1-Q3: 18,9–27,4). При этом средний возраст на момент дебюта заболевания у пациентов с ОВИН был 22,1 года (Q1-Q3: 19,4–34,2), у пациентов с АГГ – 3,7 года (Q1-Q3: 1,7–5,1), с дефицитом РИКЗ-киназы – 8,0 года (Q1-Q3: 3,5–11,6), с СД IgA – 10,7 года (Q1-Q3: 7,6–13,4). Таким образом, большинство пациентов с ОВИН выявлены во взрослом возрасте, остальные – в детском и переданы во взрослую практику в 18 лет. Средний период установления диагноза при ОВИН – 12,6 года, при этом наиболее продолжительным был период постановки диагноза в 28 лет, при остальных ДА – до 4 лет.

Проявлениями инфекционного синдрома с поражением легких у наших больных были неоднократные пневмонии, а также бронхоэктазы с формированием бронхоэктатической болезни.

Неоднократные пневмонии в анамнезе встречались у пациентов нашего регистра при всех четырех нозологических формах ДА (табл. 2).

Таким образом, неоднократные пневмонии являются наиболее характерным признаком дебюта и течения АГГ, ОВИН; встречаются в ряде случаев и при других ДА; обязательно требуют консультации иммунолога и проведения иммунологического обследования. При этом пневмонии были разной локализации, отмечались двусторонние поражения. В одном случае пациентка с ОВИН получала лечение по поводу эпизодов пневмонии 8 раз в течение одного года. Антимикробная терапия пневмоний у пациентов с ПИД проводилась согласно клиническим рекомендациям [22]. Средний возраст пациентов с АГГ, имеющих в дебюте клинические проявления в виде неоднократных пневмоний, был 3,2 года (Q1-Q3: 1,9–4,8), больных с ОВИН – 18,8 года (Q1-Q3: 11,7–27,8), с СД IgA – 5,6 года (Q1-Q3: 3,8–19,1). У пациентов с АГГ и ОВИН отмечалось уменьшение частоты пневмоний после установления диагноза ПИД и назначения заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.

Еще одним частым клиническим проявлением поражений легких у больных с ДА в рамках инфекционного синдрома является бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) и ее обострения (табл. 3).

Наиболее часто наличие бронхоэктазов и БЭБ регистрировалось у больных с АГГ и ОВИН, что может быть связано не только с инфекционным синдромом, но и с сочетанными генетическими дефектами, приводящими к нарушениям строения бронхов [23]. Средний возраст пациентов, у которых впервые были выявлены бронхоэктазы, составил 21,5 года (Q1-Q3: 13,4–28,2) при ОВИН, при АГГ – 8,0 года (Q1-Q3: 5,3–9,6). При СД IgA бронхоэктазы были выявлены в дебюте ДА у больных, имеющих также сопутствующие заболевания: муковисцидоз, сахарный диабет 1-го типа, склеродермию. Средний возраст пациентов составил 6,1 года (Q1-Q3: 3,7–8,5). При дефиците РИКЗ-киназы бронхоэктазы не выявлялись.

● **Таблица 2.** Неоднократные пневмонии в дебюте и в течение заболевания у больных с дефектами антителообразования

● **Table 2.** The repeated pneumonias before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

Нозологическая форма ДА	Дебют заболевания		Течение заболевания	
	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	11	100	9	81,8
ОВИН	37	100	26	70,3
Дефицит РИКЗ-киназы	0	0	1	33,3
СД IgA	23	25	16	17,4

ДА – дефект антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность, СД IgA – селективный дефицит IgA

● **Таблица 3.** Обострения бронхоэктатической болезни в дебюте (до установления диагноза первичного иммунодефицита) и в течение заболевания у пациентов с дефектами антителообразования

● **Table 3.** Exacerbations of bronchiectasis before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

Нозологическая форма ДА	Дебют заболевания		Течение заболевания	
	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией	Количество пациентов, п	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	2	18,8	4	36,4
ОВИН	6	16,2	14	37,8
Дефицит РИКЗ-киназы	0	0	0	0
СД IgA	3	3,3	8	8,7

ДА – дефекты антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, СД IgA – селективный дефицит IgA

Локализация бронхоэктазов: одностороннее поражение наблюдалось у 19 пациентов (13,3% от всех больных с ДА), двустороннее – 5 пациентов (3,5%). В основном наблюдалось поражение средней доли правого легкого (n = 17, 11,9% больных с ДА), что отмечено и другими исследователями [24, 25]. У пациентов с АГГ и ОВИН отмечалось увеличение частоты обострений БЭБ после установления диагноза ПИД, что, на наш взгляд, обусловлено улучшением диагностики БЭБ в процессе динамического наблюдения больных ПИД. Наилучшим методом диагностики бронхоэктазов является спиральная компьютерная томография легких (СКТ легких) [13, 24]. Описанные характерные признаки бронхоэктазов при СКТ легких (бронхиальная дилатация, утолщение бронхиальной стенки, отсутствие

сужения и бронхи, видимые ближе 2 см к поверхности плевры) встречались и у наших пациентов [13, 25]. Кроме того, СКТ легких можно использовать для контроля прогрессирования бронхоэктазов. Лобэктомия по поводу бронхоэктазов проведена у 2 больных с ОВИН. Обструктивные нарушения при проведении спирографии были выявлены у всех пациентов, имеющих бронхоэктазы. Таким пациентам назначалась бронхолитическая терапия и постуральный дренаж.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) не укладывается в рамки стандартного инфекционного синдрома, однако проявления данного заболевания имеются у наших пациентов, в т.ч. как следствие (или, возможно, как причина) вышеуказанных неоднократных пневмоний и бронхоэктазов. Развитие ХОБЛ было характерным для больных с АГГ и ОВИН (табл. 4).

Клинико-функциональные проявления ХОБЛ наблюдались у пациентов только с АГГ и ОВИН ($n = 33$). Все пациенты с ХОБЛ и ДА имели выраженные клинические симптомы: $\text{CAT} \geq 10$, $\text{mMRC} \geq 2$, частые обострения, требовавшие назначения антибактериальной терапии, бронхолитиков, короткого курса системных глюкокортикоидов, респираторной поддержки, кислородотерапии и неоднократных госпитализаций. Назначение стандартной базисной терапии ХОБЛ, в соответствии с клиническими рекомендациями [26], у больных с ДА сопровождалось незначительным улучшением клинико-функциональных показателей, качества жизни и течения заболевания, что отличает пациентов с ХОБЛ в сочетании с ДА от пациентов с ХОБЛ без ДА. Также отличительной чертой у больных с ХОБЛ в сочетании с ДА был ранний дебют заболевания: средний возраст дебюта 27,6 года ($Q1-Q3$: 15,8–37,9) и отсутствие курения в анамнезе (средней индекс пачка-лет 0,9 года ($Q1-Q3$: 0,3–1,2)). Необходимо отметить, что тяжелое течение ХОБЛ у больных с ДА ассоциировано с летальными исходами [27].

Согласно современным представлениям, гранулематозно-лимфатическая интерстициальная болезнь легких (ГЛИБЛ) – это отдельная интерстициальная легочная болезнь у пациентов с ОВИН, ассоциированная с лимфатической инфильтрацией и/или образованием гранул в легких при исключении других причин [28–30]. Важно также заметить, что гранулематозно-лимфатическое воспаление у данных пациентов мультисистемное и может включать

- **Таблица 4.** Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов с дефектами антителообразования
- **Table 4.** Chronic obstructive pulmonary disease in patients with defects in antibody production

Нозологическая форма ДА	Количество пациентов, n	% от общего количества пациентов с данной нозологией
АГГ	7	63,6
ОВИН	26	70,3
Дефицит PIK3-киназы	0	0
СД IgA	0	0

ДА – дефекты антителообразования, АГГ – агаммаглобулинемия, ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность, СД IgA – селективный дефицит IgA

поражение других органов. Клиническая картина в большинстве случаев – прогрессирующая дыхательная недостаточность. Основными методами диагностики являются проведение КТ легких, спирография, показатели газового транспорта, бронхоскопия и биопсия легкого, а также подтверждение генетического дефекта ОВИН [28–30]. Мы будем рассматривать интерстициальные поражения легких в рамках пролиферативного синдрома.

В нашем регистре у пяти больных с ОВИН зарегистрированы интерстициальные поражения легких (3,5% от всех пациентов с ДА), которые выявлены не в дебюте заболевания. У всех пяти пациентов поражения интерстициальной легочной ткани сопровождались лимфоаденопатией внутригрудных лимфатических узлов. Пациентам не проводились инвазивные исследования с гистологическим подтверждением вследствие высокого риска инфекций на фоне глубокого дефекта антителообразования. Данные пациенты принимали системные глюкокортикоиды (начальная доза по преднизолону до 40 мг/сут, поддерживающие дозы до 15 мг/сут). Наши сведения аналогичны данным других центров [17, 18, 20].

Проявлением аллергического синдрома с поражением легких была бронхиальная астма (БА) у пациентов с ДА. Симптомы БА отмечали 22 больных с СД IgA (15,4% от всех пациентов с ДА). У данных больных астма протекала легко, с редкой потребностью в короткодействующих бронхолитиках и не требовала базисной терапии. Средний возраст дебюта составил 9,7 года ($Q1-Q3$: 6,3–13,3). У 14 (63,6%) больных возраст дебюта БА и ДА (в случае СД IgA) совпадал. Данный факт указывает на важность определения уровня иммуноглобулинов при первичной постановке диагноза БА.

Отсутствие поражений легких отмечалось только в дебюте заболевания у 1 пациента с АГГ и у 6 – с ОВИН (0,01 и 0,06% соответственно от всех больных с ДА). Почти четверть пациентов с СД IgA ($n = 18$, 19,1% от всех больных с ДА) не имели поражений легких ни в дебюте, ни в течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение легких характерно для пациентов с ДА. Такие больные нередко наблюдаются у пульмонолога, однако не обследуются на предмет ПИД и не получают заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами. Описанные пациенты демонстрировали неоднократные пневмонии, наличие бронхоэктазов и БЭБ, интерстициальные болезни легких, ХОБЛ и БА. У некоторых из них время постановки диагноза ДА заняло несколько десятилетий. Вместе с тем исследование уровня иммуноглобулинов А, G, M, E крови – это простой, быстрый и недорогой метод [6]. Необходимо включение определения уровня иммуноглобулинов в план обследования пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью и интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, установленной до 40 лет и без статуса курения, так же как и направление данных пациентов к иммунологу.

Клинический пример

Мужчина 30 лет. В детстве наблюдался по поводу гипоплазии правой почки, в настоящее время снят с учета нефролога. Перенес 30 эпизодов пневмоний разной локализации (до трех раз в год). Обращает на себя внимание семейный анамнез: отец умер в 36 лет; у него были частые бронхолегочные инфекции, бронхоэктазы, цирроз печени. У бабушки и дедушки (со стороны отца) – онкологические заболевания.

Пациенту было проведено иммунологическое обследование: выявлено снижение CD19 клеток до $0,01 \times 10^9$ в литре и снижение уровня иммуноглобулинов всех классов (IgA 0,01 г/л, IgM 0,14 г/л, IgG 3,03 г/л). Анализ крови на ПЦР ВИЧ, гепатиты В и С – отрицательные. КТ легких – без патологии. КТ ППН – катаральные изменения околоносовых пазух (на момент исследования был острый синусит).

Первоначально у больного была заподозрена агаммаглобулинемия, в связи с чем проводилось исследование в гене *ВТК*. Патогенных вариантов не выявлено. Затем пациенту был проведен генетический анализ на определение мутаций генов ОВИН. Выявлена гетерозиготная мутация (с.487С > Т) в гене *IKZF1*. Гетерозиготные мутации в данном гене ассоциированы с ОВИН, тип 13, с аутосомно-доминантным типом наследования (возможна передача от отца). Ген кодирует транскрипционный фактор Ikaros, который является ключевым регулятором лимфоидных клеток на самых ранних этапах лимфопоэза, способствует их дифференцировке и созреванию,

участвует в организации структуры хроматина. Нарушение функции Ikaros, возникающее в результате внутригенных делеций и точечных мутаций, приводит к блоку дифференцировки лимфоидных клеток [31–33].

Данный клинический пример является типичным для больных ОВИН и подчеркивает роль заболеваний легких как маркера первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител.

Выводы

Заболевания легких являются частыми клиническими проявлениями у пациентов с дефектами антителообразования, которые могут быть долго не распознаны из-за отсутствия настороженности врачей в отношении данной патологии. Исследование уровня иммуноглобулинов и направление к иммунологу необходимы у пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью и интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой и при раннем дебюте хронической обструктивной болезни легких без статуса курения. Учитывая недостаточное количество данных о частоте заболеваний легких у больных первичными иммунодефицитами в других районах мира, в частности в Средней Азии, необходим скрининг иммуноглобулинов крови с целью выявления первичных иммунодефицитов и последующей диагностики легочных поражений.



Поступила / Received 30.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 19.09.2024

Список литературы / References

- Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):873–874. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03031-1>.
- Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):145–165. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8689-9>.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186–205.e1–78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>.
- Абрамова ИН, Вахлярская СС, Ильина НИ, Кондратенко ИВ, Кузьменко НБ, Латышева ЕА и др. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. М.; 2022. 69 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schemata/735_1.
- Каракина МЛ. Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами Свердловской области. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2016;(1):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vsagpx>.
- Karakina ML. The adult patients with primary immunodeficient diseases register of Sverdlovsk region. *Public health and Health Care.* 2016;(1):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vsagpx>.
- Karakina ML, Ponomareva ND. The medical tactics at repeated pneumonias. *Eur Res J.* 2018;52:PA2662. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.pa2662>.
- Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия.* 2018;(7-8):119–124. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
- Латышева ЕА. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. *Therapy.* 2018;(7-8):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
- Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА, Аминова ГЭ. Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. *Терапевтический архив.* 2016;(8):127–134. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688127-134>.
- Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА, Аминова ГЭ. Pulmonary manifestations in adult patients with a defect in humoral immunity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;(8):127–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688127-134>.
- Kasuga K, Nakamoto K, Doi K, Kurokawa N, Saraya T, Ishii H. Chronic pulmonary aspergillosis in a patient with hyper-IgE syndrome. *Respir Case Rep.* 2021;10(1):e0887. <https://doi.org/10.1002/rcr2.887>.
- Fraz MSA, Moe N, Revheim ME, Stavrinou ML, Durheim MT, Nordøy I et al. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency-Features of CT and ¹⁸F-FDG Positron Emission Tomography/CT in Clinically Progressive Disease. *Front Immunol.* 2021;11:617985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617985>.
- Godoy MC, Vos PM, Cooperberg PL, Lydell CP, Phillips P, Müller NL. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1570–1575. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3482>.
- Maródi L; J Project Study Group. A Rose Amongst the Thorns: the Mission of the J Project in a Conflictual World. *J Clin Immunol.* 2022;42(6):1151–1155. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01285-7>.
- Maródi L. The 10th anniversary of the world primary immunodeficiency week: AJ Project celebration. *Eur J Immunol.* 2021;51:2364–2366. Available at: <https://www.thejpnetwork.com/wp-content/uploads/2020/12/PROOF-2021.pdf>.

16. Belevtsev M, Sharapova S, Guryanova I, Zharankova Y, Aleshkevich S, Polyakova E et al. *Immunodeficiency registry: a report from Belarus (2007-2021) working party 06: PID care in development*. 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/364394662_ABSTRACT_BOOK_WP015_IMMUNODEFICIENCY_REGISTRY_A_REPORT_FROM_BELARUS_2007-2021_WORKING_PARTY_06_PID_CARE_IN_DEVELOPMENT.
17. Сибгатуллина ФИ, Фатхуллина РС. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан. *Практическая медицина*. 2009;(3):46–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>.
Sibgatullina FI, Fatkhullina RS. Primary immunodeficiencies at children in Republic Tatarstan. *Practical Medicine*. 2009;(3):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>.
18. Пищальников АО, Теплова СН, Гиниатуллин РУ. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона. *Аллергология*. 2000;(1): 25–28. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>.
Pischalnikov AYU, Teplova SN, Giniyatullin RU. Registry of Primary Immunodeficiencies of the South Ural Region. *Allergologia*. 2000;(1):25–28. Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>.
19. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1731–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.020>.
20. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenhaler A, Willemin WA et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(1):45–50. <https://doi.org/10.1111/cei.12661>.
21. Scheible R, Rusch S, Guzman D, Mahlaoui N, Ehl S, Kindle G. The NEW ESID online database network. *Bioinformatics*. 2019;35(24):5367–5369. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz525>.
22. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. 133 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
23. Karakina M., Tsaar G, Tuzankina I, Beltukov E. Are non-cystic fibrosis bronchiectasis a result of primary antibody deficiency? *Eur Respir J*. 2015;46(Suppl. 59):PA1099. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.pa1099>.
24. Cereser L, Girometti R, d'Angelo P, De Carli M, De Pellegrin A, Zuiani C. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin Radiol*. 2017;72(7):534–542. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.018>.
25. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):669–675. <https://doi.org/10.1002/ppul.21036>.
26. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. М.; 2021. 91 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
27. Tangye SG; COVID Human Genetic Effort consortium. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818–831. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.010>.
28. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>.
29. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):503–509. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642c47>.
30. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, Aghamohammadi A. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):213–224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>.
31. Ameratunga R, Edwards ESJ, Lehnert K, Leung E, Woon ST, Lea E et al. The Rapidly Expanding Genetic Spectrum of Common Variable Immunodeficiency-Like Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1646–1664. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.048>.
32. Kuehn HS, Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. IKAROS-Associated Diseases in 2020: Genotypes, Phenotypes, and Outcomes in Primary Immune Deficiency/Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00936-x>.
33. Eskandarian Z, Fliegauf M, Bulashevskaya A, Proietti M, Hague R, Smulski CR et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00568>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Концепция и дизайн исследования – М.Л. Каракина, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун
 Написание текста – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
 Сбор и обработка материала – М.Л. Каракина, В.В. Наумова
 Обзор литературы – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
 Анализ материала – В.В. Наумова, Р. Ажимаматова
 Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
 Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Р.К. Калматов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, Р.К. Калматов

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Study concept and design – Marina L. Karakina, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun
 Text development – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
 Collection and processing of material – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova
 Literature review – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
 Material analysis – Veronika V. Naumova, Rakhima Azhimamatova, Marina L. Karakina
 Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
 Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Roman K. Kalmatov
 Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Roman K. Kalmatov

Информация об авторах:

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Уральского государственного медицинского университета; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru
Каракина Марина Леонидовна, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Свердловская областная больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <http://orcid.org/0009-0009-7085-2085>; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Калматов Роман Калматович, д.м.н., профессор, декан международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Рахима Ажимаматова, преподаватель международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Исмаилов Иметкуль Джаныбаевич, к.м.н., заместитель декана международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg

Information about the authors:

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of the Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; 3, Repin St., Ekaterinburg, Russia, 620028; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Marina L. Karakina, Dr. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; <http://orcid.org/0009-0009-7085-2085>; mkarakina@gmail.com

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Roman K. Kalmatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Rakhima Azhimamatova, Teacher of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Imetkul D. Ismailov, Cand. Sci. (Med.), Vice Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg

Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice

Olga P. Kovtun¹, Evgeny K. Beltyukov¹, Marina L. Karakina², Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Roman K. Kalmatov³, Rakhima Azhimamatova³, Imetkul D. Ismailov³

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

³ Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan

Abstract

Introduction. The problem of lung diseases in patients with primary defects in antibody production has not been sufficiently studied, especially depending on the climatic, geographical and demographic conditions of real clinical practice.

Aim. To study the structure of lung disorders in adult patients with primary antibodies defects in the Middle Urals in real clinical practice.

Materials and methods. Register of adult patients with primary immunodeficiencies (PID) were created in 2013 in the Sverdlovsk region. Now it contains 209 people. The main group of the register is patients with primary antibodies defects (PAD, n = 143, 68.4%: agammaglobulinemia (AGG, n = 11, common variable immune deficiency (CVID, n = 37), PIK3-Kinase deficiency (n = 3), Selective IgA deficiency (SD IgA, n = 92). The diagnosis of PID was established on the criteria for the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and European Societies of Immunodeficiencies, in some cases it has a genetic confirmation. We used medical history of patients, radiological, functional studies to establish lung lesions. We occurred immunological examination for all PID patients.

Results. Repeated pneumonia were observed in all patients with AGG and CVID, especially in the onset of PID. Patients also had diseases such as bronchiectasis (up to 37.6% of patients), chronic obstructive lung disease (up to 70.3% of patients), bronchial asthma (only SD IgA), interstitial lung disease (only CVID).

Conclusion. According to our data, in the Middle Urals, lung diseases, especially pneumonia and bronchiectasis, are the most common clinical manifestations in patients with DA. Analysis of immunoglobulins' level is necessary in patients with repeated pneumonia, bronchiectasis and interstitial lung disease, bronchial asthma and early onset of chronic obstructive lung disease without smoking status.

Keywords: primary immunodeficiencies, primary antibodies defects, repeated pneumonias, bronchiectasis, immunoglobulin level

For citation: Kovtun OP, Beltyukov EK, Karakina ML, Naumova VV, Kalmatov RK, Azhimamatova R, Ismailov ID. Lung diseases in adult patients with primary immunodeficiencies with defects of antibody production according to real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики

О.П. Ковтун¹, Е.К. Бельтюков¹, М.Л. Каракина², В.В. Наумова^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Р.К. Калматов³, Р. Ажимаматова³, И.Д. Исмаилов³

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

³ Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331

Резюме

Введение. Проблема заболеваний легких у пациентов с первичными дефектами антителообразования недостаточно исследована, особенно в зависимости от климатогеографических и демографических условий реальной клинической практики.

Цель. Исследовать структуру заболеваний легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования на Среднем Урале в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В 2013 г. в Свердловской области создан регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), в котором в настоящее время состоят 209 человек. Основную группу регистра составляют пациенты с дефектами антителообразования (ДА) (n = 143, 68,4%): пациенты с агаммаглобулинемией (АГГ, n = 11), общей вариабельной

иммунной недостаточностью (ОВИН, $n = 37$), дефицитом PIK3-киназы ($n = 3$), с селективным дефицитом IgA (СД IgA, $n = 92$). Диагноз ПИД был установлен на основании критериев Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и European Societies of Immunodeficiencies, в ряде случаев имеет генетическое подтверждение. Для диагностики поражений легких использовали данные анамнеза пациентов, рентгенологические, функциональные, иммунологические исследования.

Результаты. Неоднократные пневмонии наблюдались у всех пациентов с АГГ и ОВИН, особенно в дебюте заболевания. Также регистрировались бронхоэктазы (37,6% пациентов), хроническая обструктивная болезнь легких (70,3%), бронхиальная астма (только у пациентов СД IgA), интерстициальное поражение легких (только у пациентов с ОВИН).

Выводы. На Среднем Урале заболевания легких, особенно пневмонии и бронхоэктазы, являются наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ДА. Исследование уровня IgG, IgM, IgA необходимо у пациентов с неоднократными пневмониями, бронхоэктатической болезнью, интерстициальным поражением легких, бронхиальной астмой, при раннем дебюте хронической обструктивной болезни легких без статуса курения.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, первичные дефекты антителообразования, неоднократные пневмонии, бронхоэктазы, уровень иммуноглобулинов

Для цитирования: Ковтун ОП, Бельтюков ЕК, Каракина МЛ, Наумова ВВ, Калматов РК, Ажимаматова Р, Исмаилов ИД. Заболевания легких у взрослых пациентов с первичными дефектами антителообразования по данным реальной клинической практики. *Медицинский совет.* 2024;18(20):202–209. <https://doi.org/10.21518/ms2024-408>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

INTRODUCTION

Primary immunodeficiencies (PID) are the group of genetically determined diseases of the immune system associated with the loss, reduction or malfunction of one or more of its components [1–4]. Congenital disorders of the immune system are manifested by increased susceptibility to infectious diseases, autoimmunity, autoimmune diseases, allergies and/or malignancies. The number of known genetic defects identified as causing PID is currently about 500 [4]. The incidence of PID in international registries is 11.2 per 100,000 births [5], of which 71% are diagnosed before the age of 18 years. Defects that primarily affect the humoral immune system account for about 60% of all PIDs. The frequency of occurrence of primary immunodeficiencies with antibody defects varies depending on the identified defect: selective IgA deficiency – 1:300–1:700; Common variable immunodeficiency (CVID) – 1:7 000–1: 200 000; X-linked agammaglobulinemia – 1:50 000–1 000 000. In 80% of cases, the age of patients at diagnosis definition does not exceed 20 years [6].

In real clinical practice, patients with primary immunodeficiencies can occur at an appointment with any doctor, but more often with a pediatrician, therapist and pulmonologist. This is due to the fact that clinical manifestations of bronchopulmonary pathology, first of all infections, are the most common manifestation of PID [7, 8]. In domestic and foreign literature there are many indications of lung disorders in patients with PID [9–13]. However, there is insufficient data on the climatic, geographical and demographic features of the prevalence of PID and lung diseases associated with congenital immune deficiency. For example, information about patients with PID in Central Asia is sporadic; there are indications of 9 patients in Kyrgyzstan and 6 patients in Uzbekistan [14, 15]. There are large territories, a high enough population density and extensive travels of people in all historical periods in this geographical

area (for example, the Silk Roads caravan way) make research the problem of inborn errors of the immune system in this region very demand. A comparison of the incidence and prevalence of lung disorders in patients with primary antibody production defects in contrasting climatic and geographical regions, for example, the Middle Urals and Central Asia, constitutes unquestionable scientific interest. In this regard, the goal of our work was to study the structure of lung disorders in adult patients with primary antibody production defects in the Middle Urals in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The register of adult patients with PID was conducted in Sverdlovsk region (the Middle Urals) at 2013. The register includes 209 patients (Table 1).

The information about the patient, nosological form of PID, the onset of the disease, family history, the main clinical and laboratory symptoms of the disease, the therapy performed and its effectiveness, all these include registry information [7]. The main group of the register consists of patients with predominantly antibody deficiencies (PAD) – 143 people (68.4%). The PAD group is the largest in the PID registers of other regions of Russian Federation and other countries [9, 16–20].

The part of PAD patients needs immunoglobulin replacement therapy. In our registry, these are patients with agammaglobulinemia (AGG, $n = 11$), and common variable immune deficiency (CVID, $n = 37$), PIK3-kinase deficiency ($n = 3$). Another part of PAD patients does not need immunoglobulin replacement therapy, these are patients with selective IgA deficiency (SD IgA, $n = 92$).

The diagnosis of PID in our patients was established based on the criteria of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAACI) and the European Societies of Immunodeficiencies (ESID) [21]. The diagnosis

● **Table 1.** The Register of adult patients with PID, data for June 2024

● **Таблица 1.** Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами, данные на июнь 2024 г.

PID groups	Nosology of PID	Number of patients, n		
		total	male	female
I. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features	HyperIgE syndrom	5	3	2
	Ataxia-telangiectasia	1	1	-
	DiGeorge/velocardiofacial Syndrome/ Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS)	2	-	2
	Wiskott-Aldrich syndrome	1	1	-
	Kabuki syndrome	1	1	-
	Nijmegen breakage syndrome	1	-	1
II. Predominantly antibody deficiencies	Agammaglobulinemia	11	10	1
	Common variable immune deficiency	37	6	31
	Selective IgA deficiency	92	48	44
	PIK3kinase deficiency	3	1	2
III. Diseases of immune dysregulation	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	1	1	-
	BACH2 deficiency	1	1	-
IV. Congenital defects of phagocyte number or function	X-linked chronic granulomatous disease	2	1	1
	Congenital Neutropenia	1	1	-
V. Autoinflammatory disorders	Familial Mediterranean fever	5	4	1
	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)	1	-	1
VI. Complement deficiencies	Hereditary angioedema	30	8	22
VII. Phenocopies of inborn errors of immunity	Thymoma with hypogammaglobulinemia (Good syndrome)	1	-	1
VIII. Non verification PID		13	9	4
Total		209	96	113

PID – primary immunodeficiencies.

of patients with X-linked agammaglobulinemia was confirmed genetically (defect in the *BTk* gene). The registry also includes patients with CVID and PIK3-kinase deficiency, which has genetic confirmation of the disease.

To establish lung diseases, we used patient history data, first of all the presence of repeated pneumonia at the onset and during the course of the disease, as well as bronchiectasis and lung resections. Chest X-ray was performed using Axion Luminos (Siemens), spiral computed tomography was performed using Siemens Somatom 64. The lung function was performed using Erich Jaeger GmbH spiograph, determined: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC; in this case, functional confirmation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was a decrease in FEV₁/FVC less than 0.7 as a result of a bronchodilator test with 400 mcg of salbutamol.

The immunological examination was performed in all groups of patients to evaluate the following indicators:

- number of populations and subpopulations of lymphocytes (quantitative and percentage content in peripheral blood): CD3+, CD4+, CD8+, CD 19+, CD16+, CD56+, HLA-DR;
- blood levels of immunoglobulins G, A, M, E;
- phagocytosis features: determination of the absorption and metabolic activity of peripheral blood phagocytes, identification of the formation of reactive oxygen species by leukocytes.

Lymphocyte populations and subpopulations were determined by flow cytometry using monoclonal antibodies (Beckman Coulter, USA). Levels of serum immunoglobulins (IgA, IgM, IgG, IgE) were determined by turbidimetry (Cobas Integra 400). Phagocytosis parameters were assessed using spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium reduction test (Sigma-Aldrich). The stimulated test was performed in whole blood with neutrophils activated with 0.1 ml of a latex suspension with a particle size of 1.5 µm.

Quantitative indicators were assessed for normality using the Kolmogorov-Smirnov test (for a sample of more than 50) and the Shapiro-Wilk test (for a sample of less than 50). Quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles (Q1–Q3), since the distribution differed from normal.

Statistical indicators were performed using the Statistica Program for Windows, version 13.3.

RESULTS

The average age of patients with CVID was 37.4 years (Q1–Q3: 19.2–50.1), patients with AGG was 22.1 years (Q1–Q3: 19.6–29.1), with SD IgA 24.2 years (Q1–Q3: 18.9–27.4). At the same time, the average age at the time of disease onset in patients with CVID was 22.1 years (Q1–Q3: 19.4–34.2), in patients with AGG – 3.7 years (Q1–Q3: 1.7–5.1), PIK3-kinase deficiency – 8.0 years (Q1–Q3: 3.5–11.6), CD IgA – 10.7 years (Q1–Q3: 7.6–13.4). Thus, the majority of patients with CVID were identified in adulthood, other patients – in childhood and transferred to adult practice at 18 years old. The average period of diagnosis for CVID was 12.6 years with the longest period of diagnosis being 28 years, for the other cases – up to 4 years.

Manifestations of infectious syndrome with lung injury in our patients were repeated pneumonia as well as bronchiectasis. The history of repeated pneumonias was found in patients with all four nosological forms of PAD (Table 2).

Thus, repeated pneumonia is the most characteristic sign of the onset and course of AGG, CVID; it occurs in some cases in other DA and necessarily requires consultation with an immunologist and an immunological examination. The repeated pneumonias were different localization, bilateral lesions. In one case, a patient with CVID was treated for different episodes of pneumonia 8 times within one year. Antimicrobial therapy for pneumonia in patients with PID was carried out according to clinical recommendations [22]. The average age of patients with AGG, who had clinical manifestations in the form of repeated pneumonia at the onset, was 3.2 years (Q1–Q3: 1.9–4.8), patients with CVID – 18.8 years (Q1–Q3: 11.7–27.8), with SD IgA – 5.6 years (Q1–Q3: 3.8–19.1). In patients with AGG and CVID, there was a decrease in the frequency of pneumonia after the diagnosis of PID, which was due to the replacement therapy with intravenous immunoglobulins to these patients.

Another common clinical manifestation of lung lesions in patients with defects in antibody production as part of an infectious syndrome is bronchiectasis and its exacerbations (Table 3).

Most often, the presence of bronchiectasis occurred in our patients with AGG and CVID, which may be associated not only with the infectious syndrome, but also with combined genetic defects leading to disturbances in the structure of the bronchi [23]. The average age of patients in whom bronchiectasis was first diagnosed was 21.5 years (Q1–Q3: 13.4–28.2) for CVID, 8.0 years (Q1–Q3: 5.3–9.6) for AGG. In case of SD IgA, bronchiectasis was

● **Table 2.** The repeated pneumonias before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

● **Таблица 2.** Неоднократные пневмонии в дебюте и в течение заболевания у больных с дефектами антителообразования

Nosological entity of antibody production defects	Onset of PID		During the course of the illness	
	Number of patients, n	% of the total number of patients with this disease	Number of patients, n	% of the total number of patients with this disease
AGG	11	100	9	81.8
CVID	37	100	26	70.3
PIK3 kinase deficiency	0	0	1	33.3
SD IgA	23	25	16	17.4

AGG – agammaglobulinemia, CVID – common variable immune deficiency, SD IgA – selective IgA deficiency.

● **Table 3.** Exacerbations of bronchiectasis before predominantly antibody deficiencies diagnosis and during the course of the illness

● **Таблица 3.** Обострения бронхоэктатической болезни в дебюте (до установления диагноза первичного иммунодефицита) и в течение заболевания у пациентов с дефектами антителообразования

Nosological entity of antibody production defects	Onset of PID		During the course of the disease	
	Number of patients, n	% of the total number of patients with this nosology	Number of patients, n	% of the total number of patients with this nosology
AGG	2	18.8	4	36.4
CVID	6	16.2	14	37.8
PIK3 kinase deficiency	0	0	0	0
SD IgA	3	3.3	8	8.7

AGG – agammaglobulinemia, CVID – common variable immune deficiency, SD IgA – selective IgA deficiency.

detected at the onset of DA in patients who also had concomitant diseases: cystic fibrosis, type I diabetes mellitus, scleroderma. The average age of the patients was 6.1 years (Q1–Q3: 3.7–8.5). Bronchiectasis was not detected in patients with PIK3 kinase deficiency. Localization of bronchiectasis: unilateral lesions were observed in 19 patients (13.3% of all patients with DA), bilateral lesions in 5 patients (3.5% of all patients with DA). Mostly, the middle lobe of the right lung was affected (n = 17, 11.9% of patients with DA), which was also noted by other researchers [24, 25]. In patients with AGG and CVID, there was an increase in the frequency of exacerbations of bronchiectasis after the diagnosis of PID, which, in our opinion, is due to the improvement in the diagnosis of bronchiectasis during the follow-up of patients with PID. The best method for diagnosing

bronchiectasis is spiral computed tomography of the lungs (SCT of the lungs) [13, 24]. The described characteristic signs of bronchiectasis during SCT of the lungs (bronchial dilatation, thickening of the bronchial wall, lack of narrowing and bronchi visible closer than 2 cm to the surface of the pleura [13, 25]) were also found in our patients. In addition, pulmonary CT can be used to monitor the progression of bronchiectasis. Lobectomy for bronchiectasis was performed in 2 patients with CVID. Obstructive disorders during spirometry were identified in all patients with bronchiectasis. Such patients were prescribed bronchodilator therapy and postural drainage.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) does not fit into the framework of a standard infectious syndrome, however, manifestations of this disease are present in our patients, including as a consequence (or possibly as a cause) of the above-mentioned repeated pneumonia and bronchiectasis. The development of COPD was typical for patients with AGG and CVID (Table 4).

Clinical and functional manifestations of COPD were observed in patients only with AGG and CVID ($n = 33$).

All patients with COPD and DA (even with moderate bronchial obstruction) had severe clinical symptoms: CAT ≥ 10 , mMRC ≥ 2 , frequent exacerbations requiring antibiotic therapy, bronchodilators, a short course of systemic glucocorticoids, respiratory support, oxygen therapy and repeated hospitalizations. The administration of standard basic therapy for COPD, in accordance with clinical recommendations [26], in patients with DA had small effect on the improvement of clinical symptoms, improvement in respiratory function, quality of life and course of the disease, which distinguishes patients with COPD in combination with DA from patients with COPD without DA. Also, a distinctive feature in patients with COPD in combination with DA was the early onset of the disease (average age of onset 27.6 years (Q1-Q3: 15.8–37.9)), as well as the absence of a history of smoking (average pack-year index 0.9 years (Q1-Q3: 0.3–1.2)). The severity of COPD in patients with DA causes deaths, including during the COVID-19 pandemic, as noted by other researchers [27].

According to modern concepts, granulomatous-lymphatic interstitial lung disease (GLILD) is a distinct

interstitial pulmonary disease in patients with CVID, associated with lymphatic infiltration and/or granuloma formation in the lungs when other causes have been excluded [28–30]. It is also important to note that granulomatous-lymphatic inflammation in these patients is multisystem and may involve damage to other organs. The main diagnostic methods are CT scan of the lungs, spirometry, gas transport indicators, bronchoscopy and lung biopsy, as well as confirmation of the genetic defect CVID [28–30]. We will consider interstitial lesions within the framework of the proliferative syndrome.

In our registry, five patients with CVID had interstitial lung lesions (3.5% of all patients with DA). These lesions were not detected at the onset of the disease. In all five patients, lesions of the interstitial lung tissue were accompanied by lymphadenopathy of the intrathoracic lymph nodes. Patients did not undergo invasive studies with histological confirmation due to the high risk of infections because of a deep defect in antibody production. These patients took systemic glucocorticoids (initial dose of prednisolone up to 40 mg per day, maintenance doses up to 15 mg per day). Our information is similar to that of other centers [17, 18, 20].

Manifestations of allergic syndrome with lung damage were bronchial asthma in patients with DA. Symptoms of asthma were noted by 22 patients with SD IgA (15.4% of all patients with DA). In these patients, asthma was mild with a rare need for short-acting bronchodilators and did not require basic therapy. The average age of onset was 9.7 years (Q1-Q3: 6.3–13.3). In 14 (63.6%) patients, the age of onset of bronchial asthma and DA (in this case, SD IgA) coincided. This fact indicates the importance of determining the level of immunoglobulins during the initial diagnosis of asthma.

The absence of lung lesions was noted only at the onset of the disease in 1 patient with AGG and 6 patients with CVID (0.01% and 0.06%, respectively, of all patients with DA). Almost a quarter of patients with SDIgA ($n = 18$, 19.1% of all patients with DA) did not have lung lesions either at the onset or during the course of the disease.

DISCUSSION

Lung damage is typical for patients with DA. However, such patients are often seen by a pulmonologist, are not examined for PID, and do not receive intravenous immunoglobulin replacement therapy. Our patients demonstrated repeated pneumonia, the presence of bronchiectasis, interstitial lung diseases, COPD and asthma. In some patients, the time to diagnosis of DA took several decades. At the same time, testing the level of immunoglobulins A, G, M, E in the blood is a simple, fast and inexpensive diagnostic method [6]. It is necessary to include determination of the level of immunoglobulins in the examination plan for patients with repeated pneumonia, bronchiectasis and interstitial lung disease, bronchial asthma and COPD, diagnosed before 40 years of age and without smoking status, as well as referral of these patients to an immunologist.

● **Table 4.** Chronic obstructive pulmonary disease in patients with defects in antibody production

● **Таблица 4.** Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов с дефектами антителообразования

Nosological entity of antibody production defects	Number of patients, n	% of the total number of patients with this nosology
AGG	7	63.6
CVID	26	70.3
Deficiency of PIK3 kinase	0	0
SD IgA	0	0

AGG – agammaglobulinemia, CVID – common variable immune deficiency, SD IgA – selective IgA deficiency.

Clinical case

Male, 30 years old. In childhood, he was observed for hypoplasia of the right kidney; is currently removed from the nephrologist's register. He suffered 30 episodes of pneumonia of different localization (up to 3 times a year). The family history is noteworthy: the father died at the age of 36 years old; he had frequent bronchopulmonary infections, bronchiectasis, and liver cirrhosis. The patient's grandparents (on his father's side) had oncological diseases.

The patient underwent an immunological examination: a decrease in CD19 cells to 0.01×10^9 per liter and a decrease in the level of immunoglobulins of all classes (IgA 0.01 g/L, IgM 0.14 g/L, IgG 3.03 g/L) were revealed. Blood test for HIV PCR, hepatitis B and C – negative. CT scan of the lungs – without pathology. CT scan of the paranasal sinuses – catarrhal changes in the paranasal sinuses (at the time of the study there was acute sinusitis).

Initially, agammaglobulinemia was suspected in the patient, and therefore a study was carried out on the *BTk* gene. No pathogenic variants were identified. The patient then underwent genetic testing for the CVID genes. A heterozygous mutation (c.487C > T) in the *IKZF1* gene was detected. Heterozygous mutations in this gene are associated with CVID, type 13, with an autosomal dominant mode of inheritance (possible transmission from the father). The gene encodes the Ikaros transcription factor, which is a key regulator of lymphoid cells at the earliest stages

of lymphopoiesis, promotes their differentiation and maturation, and is involved in the organization of chromatin structure. Impaired Ikaros function, resulting from intragenic deletions and point mutations, leads to a block in the differentiation of lymphoid cells [31–33].

This clinical example is typical for patients with CVID and emphasizes the role of lung diseases as a marker of primary immunodeficiencies with impaired antibody synthesis.

CONCLUSION

Lung diseases are common clinical manifestations in patients with antibody production defects, which may remain unrecognized for a long time due to the lack of alertness of doctors regarding this pathology. A study of immunoglobulin levels and referral to an immunologist are necessary in patients with repeated pneumonia, bronchiectasis, interstitial lung disease, bronchial asthma and early onset of COPD without smoking status. Given the insufficient amount of data on the incidence of lung diseases in patients with primary immunodeficiencies in other areas of the world, in particular in Central Asia, screening of blood immunoglobulins is necessary to identify primary immunodeficiencies and subsequent diagnosis of pulmonary lesions.



Received / Поступила 30.07.2024

Revised / Поступила после рецензирования 17.09.2024

Accepted / Принята в печать 19.09.2024

Список литературы / References

- Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):873–874. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03031-1>.
- Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):145–165. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8689-9>.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186–205.e1-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odunsi K, Moysich KB et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.024>.
- Abramova In, Vakhlyarskaya SS, Ilyina Nor, Kondratenko IV, Kuzmenko NB, Latysheva EA et al. *Primary immunodeficiency with the predominant insufficiency of antibodies synthesis: clinical recommendations.* М.; 2022. 69 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1. Абрамова ИН, Вахлярская СС, Ильина НИ, Кондратенко ИВ, Кузьменко НБ, Латышева ЕА и др. *Первичные иммунодефициты с преимуществом недостаточности синтеза антител: клинические рекомендации.* М.; 2022. 69 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1.
- Karakina ML. The adult patients with primary immunodeficient diseases register of Sverdlovsk region. *Public health and Health Care.* 2016;1(1):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vsqgpx>. Каракина МЛ. Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами Свердловской области. *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2016;1(1):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vsqgpx>.
- Karakina ML, Ponomareva ND. The medical tactics at repeated pneumonias. *Eur Res J.* 2018;52:PA2662. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.pa2662>.
- Latysheva EA. Primary immune deficiency disease in adults. Preferential disturbance of antibody synthesis. *Therapy.* 2018;(7-8):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>. Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты у взрослых. Преимущественное нарушение синтеза антител. *Терапия.* 2018;(7-8):119–124. <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.7-8.119-124>.
- Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA, Aminova GE. Pulmonary manifestations in adult patients with a defect in humoral immunity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;(8):127–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888127-134>. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА, Аминова ГЭ. Пульмонологические проявления у взрослых пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. *Терапевтический архив.* 2016;(8):127–134. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016888127-134>.
- Kasuga K, Nakamoto K, Doi K, Kurokawa N, Saraya T, Ishii H. Chronic pulmonary aspergillosis in a patient with hyper-IgE syndrome. *Respirol Case Rep.* 2021;10(1):e0887. <https://doi.org/10.1002/rcr.2.887>.
- Fraz MSA, Moe N, Revheim ME, Stavrinou ML, Durheim MT, Nordøy I et al. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency-Features of CT and ¹⁸F-FDG Positron Emission Tomography/CT in Clinically Progressive Disease. *Front Immunol.* 2021;11:617985. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617985>.
- Godoy MC, Vos PM, Cooperberg PL, Lydell CP, Phillips P, Müller NL. Chest radiographic and CT manifestations of chronic granulomatous disease in adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1570–1575. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3482>.
- Maródi L; J Project Study Group. A Rose Amongst the Thorns: the Mission of the J Project in a Conflictual World. *J Clin Immunol.* 2022;42(6):1151–1155. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01285-7>.
- Maródi L. The 10th anniversary of the world primary immunodeficiency week: A J Project celebration. *Eur J Immunol.* 2021;51:2364–2366. Available at: <https://www.thejpnetwork.com/wp-content/uploads/2020/12/PROOF-2021.pdf>.
- Belevtsev M, Sharapova S, Guryanova I, Zharankova Y, Aleshkevich S, Polyakova E et al. *Immunodeficiency registry: a report from Belarus (2007-2021)*

- working party 06: PID care in development. 2022. Available at: https://www.researchgate.net/publication/364394662_ABSTRACT_BOOK_WP015_IMMUNODEFICIENCY_REGISTRY_A_REPORT_FROM_BELARUS_2007-2021_WORKING_PARTY_06_PID_CARE_IN_DEVELOPMENT.
17. Sibgatullina FI, Fatkhullina RS. Primary immunodeficiencies at children in Republic Tatarstan. *Practical Medicine*. 2009;(3):46–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>. Сибгатуллина ФИ, Фатхуллина РС. Первичные иммунодефициты у детей в Республике Татарстан. *Практическая медицина*. 2009;(3):46–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ldglrl>.
 18. Pischalnikov AY, Teplova SN. Registry of Primary Immunodeficiencies of the South Ural Region. *Allergologia*. 2000;(1):25–28. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>. Пищальников АЮ, Теплова СН. Регистр первичных иммунодефицитов Южно-Уральского региона. *Аллергология*. 2000;(1):25–28. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=41409&ysclid=m1f89fkywi692789135>.
 19. Mahlaoui N, Jais JP, Brosselet P, Mignot C, Beaurain B, Brito C et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1731–1733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.020>.
 20. Marshall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Gruber M, Jandus P, Duppenhaler A, Willemin WA et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(1):45–50. <https://doi.org/10.1111/cei.12661>.
 21. Scheible R, Rusch S, Guzman D, Mahlaoui N, Ehl S, Kindle G. The NEW ESID online database network. *Bioinformatics*. 2019;35(24):5367–5369. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz525>.
 22. Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, Kozlov RS, Rachina SA, Rudnov VA et al. *Naval pneumonia in adults: clinical recommendations*. М.; 2021. 133 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. Авдеев СН, Дехнич АВ, Зайцев АА, Козлов РС, Рачина СА, Руднов ВА и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 133 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
 23. Karakina M, Tsur G, Tuzankina I, Beltukov E. Are non-cystic fibrosis bronchiectasis a result of primary antibody deficiency? *Eur Respir J*. 2015;46:PA1099. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.pa1099>.
 24. Cereser L, Girometti R, d'Angelo P, De Carli M, De Pellegrin A, Zuiani C. Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clin Radiol*. 2017;72(7):534–542. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.018>.
 25. Haidopoulou K, Calder A, Jones A, Jaffe A, Sonnappa S. Bronchiectasis secondary to primary immunodeficiency in children: longitudinal changes in structure and function. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):669–675. <https://doi.org/10.1002/ppul.21036>.
 26. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. *Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации*. М.; 2021. 91 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2.
 27. Tangye SG; COVID Human Genetic Effort consortium. Impact of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 on patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):818–831. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.010>.
 28. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>.
 29. Prasse A, Kayser G, Warnatz K. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):503–509. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283642c47>.
 30. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost MH, Shaghagh M, Modaresi M, Azizi G, Aghamohammadi A. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):213–224. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0166>.
 31. Ameratunga R, Edwards ESJ, Lehnert K, Leung E, Woon ST, Lea E et al. The Rapidly Expanding Genetic Spectrum of Common Variable Immunodeficiency-Like Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1646–1664. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.048>.
 32. Kuehn HS, Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. IKAROS-Associated Diseases in 2020: Genotypes, Phenotypes, and Outcomes in Primary Immune Deficiency/Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00936-x>.
 33. Eskandarian Z, Fliegauf M, Bulashevska A, Proietti M, Hague R, Smulski CR et al. Assessing the Functional Relevance of Variants in the IKAROS Family Zinc Finger Protein 1 (IKZF1) in a Cohort of Patients With Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:568. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00568>.

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
Study concept and design – Marina L. Karakina, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun
Text development – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
Collection and processing of material – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova
Literature review – Marina L. Karakina, Veronika V. Naumova, Imetkul D. Ismailov
Material analysis – Veronika V. Naumova, Rakhima Azhimamatova, Marina L. Karakina
Statistical processing – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov
Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Roman K. Kalmatov
Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Roman K. Kalmatov

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
Концепция и дизайн исследования – М.Л. Каракина, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун
Написание текста – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
Сбор и обработка материала – М.Л. Каракина, В.В. Наумова
Обзор литературы – М.Л. Каракина, В.В. Наумова, И.Д. Исмаилов
Анализ материала – В.В. Наумова, Р. Ажимаматова
Статистическая обработка – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков
Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, Р.К. Калматов
Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, Р.К. Калматов

Information about the authors:

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of the Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; 3, Repin St., Ekaterinburg, Russia, 620028; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru
Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru
Marina L. Karakina, Dr. Sci. (Med.), Allergist-Immunologist, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; mkarakina@gmail.com

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Roman K. Kalmatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Rakhima Azhimamatova, Teacher of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Imetkul D. Ismailov, Cand. Sci. (Med.), Vice Dean of International Medical Faculty, Osh State University; 331, Lenin St., Osh, 723500, Kyrgyzstan; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg

Информация об авторах:

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор Уральского государственного медицинского университета; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Каракина Марина Леонидовна, д.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Свердловская областная больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Калматов Роман Калматович, д.м.н., профессор, декан международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0002-0175-0343>; rkalmatov@oshsu.kg

Рахима Ажимаматова, преподаватель международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2714-0591>; rajimamatova@oshsu.kg

Исмаилов Иметкуль Джаныбаевич, к.м.н., заместитель декана международного медицинского факультета, Ошский государственный университет; 723500, Кыргызстан, Ош, ул. Ленина, д. 331; <http://orcid.org/0000-0003-2670-3954>; iismailov@oshsu.kg

Возможности цифровой платформы «ЭкоМедик» в диагностике функциональных нарушений

В.В. Оноприев, Е.В. Болотова[✉], bolotowa_e@mail.ru, А.В. Дудникова, Л.В. Батракова, А.Г. Абраменко, Д.А. Губарева

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Изучение влияния химической чувствительности на функциональные нарушения путем цифровых технологий диагностики является значимой медико-социальной проблемой.

Цель. Изучить возможности цифровой платформы «ЭкоМедик» в диагностике функциональных нарушений при множественной химической чувствительности (МХЧ).

Материалы и методы. Анкетирование при помощи опросника QEESI 468 амбулаторных пациентов, проходивших профилактический медицинский осмотр (232 мужчины, средний возраст $34,2 \pm 9,3$ года и 236 женщин, средний возраст $42,9 \pm 13,8$ года). Сбор данных при помощи разработанной цифровой платформы «ЭкоМедик». Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы MedCalc.

Результаты. Доля пациентов с МХЧ составила 45,1%. Самыми частыми жалобами при МХЧ были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта ($n = 174, 82,4\%$); на втором месте – когнитивные симптомы ($n = 158, 75,1\%$); на третьем – неврологические симптомы ($n = 149, 71,1\%$); со стороны опорно-двигательного аппарата – $68,5\%$ ($n = 144$); нервно-мышечные – $66,4\%$ ($n = 139$); респираторные симптомы – $62,1\%$ ($n = 130$); кожные – $59,1\%$ ($n = 124$); аффективные – $56,4\%$ ($n = 118$); со стороны сердца/грудной клетки – $47,5\%$ ($n = 99$); со стороны мочеполовой системы – $47,5\%$ ($n = 99$). При МХЧ частота симптомов по всем 10 группам симптомов была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). При МХЧ частота симптомов по всем 10 группам симптомов была достоверно выше, чем у пациентов без МХЧ ($p < 0,0001$). Частота перекрытия одновременно 3 областей шкал МХЧ в группе пациентов с МХЧ была выше, чем без МХЧ ($60,2\%$ vs $3,1\%$, $\chi^2 = 186,065$, $p = 0,000$). Доля лиц с пороговыми значениями по тяжести симптомов или влиянию на повседневную жизнь только по одной из шкал в группе пациентов с МХЧ была достоверно ниже (9% vs $32,6\%$, $\chi^2 = 37,853$, $p = 0,001$).

Выводы. Цифровая платформа «ЭкоМедик» обладает перспективами масштабирования технологий с целью диагностики пациентов с МХЧ и проведения научно-практических исследований функциональных симптомов.

Ключевые слова: множественная химическая чувствительность, диагностика, цифровые медицинские приложения, опросник QEESI, химическое воздействие

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научно-инновационного проекта №НИП-20.1/67.

Для цитирования: Оноприев ВВ, Болотова ЕВ, Дудникова АВ, Батракова ЛВ, Абраменко АГ, Губарева ДА. Возможности цифровой платформы «ЭкоМедик» в диагностике функциональных нарушений. *Медицинский совет.* 2024;18(20):210–217. <https://doi.org/10.21518/ms2024-392>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of the EcoMedic digital platform in diagnostics functional disorders

Vladimir V. Onopriev, Elena V. Bolotova[✉], bolotowa_e@mail.ru, Anna V. Dudnikova, Lubov V. Batrakova, Arina G. Abramenko, Diana A. Gubareva

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Studying the influence of chemical sensitivity on functional disorders by means of digital diagnostic technologies is a significant medical and social problem.

Aim. To study the possibility of the EcoMedic digital platform in the diagnosis of functional disorders with multiple chemical sensitivity (MCH).

Materials and methods. Questionnaires were administered using the QEESI questionnaire to 468 outpatients undergoing preventive medical examination (232 men, mean age 34.2 ± 9.3 years and 236 women mean age 42.9 ± 13.8 years). Data were collected using the developed digital platform EcoMedic. Statistical processing was performed using MedCalc statistical programme.

Results. The frequency of MCH was 211 patients (45.1%). The most frequent complaints in MCH were gastrointestinal ($n = 174, 82.4\%$); second were cognitive symptoms ($n = 158, 75.1\%$); dall neurological ($n = 149, 71.1\%$); musculoskeletal ($n = 144, 68.5\%$); neuromuscular ($n = 139, 66.4\%$); respiratory and mucosal ($n = 130, 62.1\%$); cutaneous ($n = 124, 59.1\%$); affective ($n = 118, 56.4\%$).

In MCH, symptom frequency across all 10 symptom groups was significantly higher than in controls ($p < 0.0001$). In MCH, the frequency of symptoms in all 10 groups of symptoms was significantly higher than in patients without MCH ($p < 0.0001$). The frequency of overlapping of 3 regions of the MCH scales simultaneously in the group of patients with MCH was higher than without MCH (60.2% vs 3.1%, $\chi^2 = 186.065$, $p = 0.000$). The proportion of people with thresholds for severity of symptoms or impact on daily life according to only one of the scales in the group of patients with HCV was significantly lower (9% vs 32.6%, $\chi^2 = 37.853$, $p = 0.001$).

Conclusions. The EcoMedic digital platform has prospects for scaling technologies to diagnose patients with HCV and conduct scientific and practical studies of functional symptoms.

Acknowledgements. The research is carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific-innovation project No. NIP-20.1/67.

Keywords: multiple chemical sensitivity, diagnostics, digital medical applications, QEESI questionnaire, chemical exposure

For citation: Onopriev VV, Bolotova EV, Dudnikova AV, Batrakova LV, Abramenko AG, Gubareva DA. Possibilities of the EcoMedic digital platform in diagnostics functional disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):210–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-392>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цифровые медицинские приложения представляют доступные, эффективные, экономически выгодные и масштабируемые решения, позволяющие ускорить обработку информации, улучшить скрининг, диагностику, профилактику и лечение заболеваний. В области функциональных нарушений эти перспективы остаются за рамками междисциплинарного подхода вследствие их мультисистемного характера.

Функциональными заболеваниями называют расстройства, при которых даже тщательное обследование больного не выявляет морфологических изменений, которыми можно было бы объяснить имеющиеся симптомы. Практически в каждой медицинской специальности существуют такие больные. Функциональные симптомы встречаются на приеме у врачей разных специальностей: в гастроэнтерологии – функциональная диспепсия; ревматологии – фибромиалгия; кардиологии – некардиальные боли в грудной клетке; пульмонологии – гипервентиляционный синдром; неврологии – головная боль напряжения, боли в спине, функциональное головокружение, психогенные припадки, парезы, дисбазия, атипичные лицевые боли; отоларингологии – ощущение «кома в горле»; аллергологии – множественная химическая чувствительность (псевдоаллергия); урогинекологии – хронические тазовые боли, предменструальный синдром [1]. В настоящее время биопсихосоциальная модель патогенеза рассматривает функциональный симптом как фиксированный произвольный патологический паттерн [2]. Вместе с этим большое внимание уделяется сбоям в отдельных звеньях патологического процесса, таких как модуляция боли, генетические факторы, изменения в иммунной, эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной системах [3].

Функциональные симптомы при множественной химической чувствительности (МХЧ) развиваются на различные химические триггеры, включая токсиканты и индифферентные вещества. Согласно современным теориям патогенеза, химические воздействия в момент инициации могут формировать патологическую сеть молекулярных

взаимодействий, приводящих к стойкому повышению уровня пероксинитрита в нервных и иммунных клетках, что вызывает глобальные внутриклеточные изменения: дисрегуляцию рецепторов, деактивацию транскрипционного фактора Nrf2 с последующим повышением уровня цитокинов, что определяют длительное поддержание гиперчувствительности [4]. Высказываются суждения о том, что в зависимости от локализации измененных клеток, а именно от того, какая мозаика складывается из этих перепрограммированных клеток, формируется в той или иной степени комплекс вовлечения различных органов, что клинически проявляется развитием множества функциональных симптомов [3]. Однако для перехода к новым представлениям об этиопатогенезе функциональных нарушений требуется накопление доказательной базы. Вопрос о представленности функциональных симптомов на различных этапах формирования и манифестации МХЧ в связи с недостаточной изученностью данной проблемы является актуальным.

Цель исследования – изучение возможности цифровой платформы «ЭкоМедик» в диагностике функциональных нарушений при множественной химической чувствительности (МХЧ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При грантовой поддержке Кубанского научного фонда (проект НИП 20.1/67) нами разработана цифровая платформа «ЭкоМедик»¹. Информационная технология предназначена для сбора, хранения, обработки и обмена данными между пользователями, прежде всего, в научных целях. В дизайне системы предусмотрен интерфейс для сбора данных от пациентов, направленных на выявление множественной химической чувствительности и наблюдение за функциональными симптомами. Пациенты регистрировались в приложении². Им предоставлялась возможность пройти тестирование на множественную химическую чувствительность.

В основу выявления множественной химической чувствительности положен русифицированный опросник

¹ <https://ecokubmed.ru/>.

² Там же.

QEESI [5]. Лингвистическая валидация опросника QEESI проведена экспертами КубГМУ (кафедра лингвистики). На выборке 37 человек произведен расчет коэффициента α -Кронбаха соответственно для шкалы QEESI (0,78–0,81). Полученная величина коэффициента α -Кронбаха сопоставима с данными, полученными для официальных версий опросников, и характеризует высокое внутреннее постоянство его русской версии, т. е. высокую точность получаемых результатов.

Опросник QEESI имеет 5 шкал, которые охватывают различные категории явлений: химическую непереносимость, бытовую непереносимость, тяжесть симптомов, индекс маскировки и влияние на повседневную жизнь. Для диагностики МХЧ оценивают и сопоставляют значения трех шкал, в т.ч. и шкалы симптомов. По шкале симптомов возможно оценить суммарно интенсивность кластеров жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, дыхательных путей/слизистых оболочек, сердца/грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, когнитивные, аффективные, нервно-мышечные, кожные, мочеполовые и другие функциональные симптомы (табл. 1).

Авторами шкалы QEESI были определены критерии для трех уровней оценки симптомов: низкий (0–19 баллов), средний (20–39 баллов) и высокий (40–100 баллов) [5].

В рамках исследования были протестированы 468 пациентов (232 мужчины, средний возраст $34,2 \pm 9,3$ года и 236 женщин, средний возраст $42,9 \pm 13,8$ года), проходивших профилактический медицинский осмотр в Клинике ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ с февраля по апрель 2023 г. При наличии сопутствующих заболеваний пациенты были направлены на консультацию к профильным специалистам. Посредством разработанной нами программы данные собирались телеметрически через смартфоны, а затем экспортировались в электронную таблицу Excel.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, участие в исследовании, медицинское вмешательство. На заседании независимого этического комитета ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России №126 от 05.10.2023 одобрен протокол исследования.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы MedCalc. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25-го и 75-го перцентиля – при непараметрическом. Связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Соответствие принципам этики. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было

● **Таблица 1.** Пункты в шкале симптомов анкеты QEESI
● **Table 1.** QEESI symptom scale items

№ п/п	Симптомы	Содержание вопроса
Пункт 1	Опорно-двигательный аппарат	Проблемы с мышцами или суставами, такие как боль, ноющие боли, спазмы, скованность или слабость
Пункт 2	Дыхательные пути/слизистые оболочки	Проблемы с жжением или раздражением глаз, проблемы с дыхательными путями или дыханием, такие как одышка, кашель или выделение большого количества слизи, постназальные выделения или респираторные инфекции
Пункт 3	Сердце/грудная клетка	Проблемы с сердцем или грудной клеткой, такие как учащенное или нерегулярное сердцебиение, пропуск ударов, сильное сердцебиение или дискомфорт в груди
Пункт 4	Желудочно-кишечный тракт	Проблемы с желудком или пищеварительным трактом, такие как боль или спазмы в животе, отек или вздутие живота, тошнота, диарея или запор.
Пункт 5	Когнитивные расстройства	Проблемы с вашей способностью мыслить, например, трудности с концентрацией внимания или запоминанием вещей, ощущение пространства или проблемы с принятием решений
Пункт 6	Аффективные расстройства	Проблемы с настроением, такие как чувство напряжения или нервозности, раздражительность, депрессия, приступы плача или ярости или потеря мотивации делать то, что раньше вас интересовало
Пункт 7	Нервно-мышечная система	Проблемы с балансом или координацией, онемение или покалывание в конечностях или фокусировка взгляда
Пункт 8	Неврологические расстройства	Проблемы с головой, такие как головные боли или ощущение давления или распираания в лице или голове
Пункт 9	Кожа	Проблемы с кожей, такие как сыпь, крапивница или сухость кожи
Пункт 10	Мочеполовая система	Проблемы с мочевыводящими путями или половыми органами, такие как боль в области таза или частое или срочное мочеиспускание (для женщин: дискомфорт или другие проблемы с менструальным циклом)

подтверждено независимым этическим комитетом ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол №126 от 05.10.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 468 человек, прошедших тестирование, 211 (45,1%) пациентов соответствовали критериям для определения МХЧ. Пациенты с МХЧ имели достоверно более высокие показатели по субшкалам химической непереносимости (68,7% против 21,8%, $p = 0,001$), тяжести симптомов (71,6% против 29,1%, $p < 0,001$) и влияния на жизнь (65,8% против 20,6%, $p < 0,001$), чем в группе без МХЧ.

Пациенты с синдромом МХЧ достоверно чаще, чем лица из группы без МХЧ, предъявляли жалобы на один

симптом (26,6% vs 34,6%, $\chi^2 = 3,649$, $p = 0,057$). Наличие двух симптомов отметили 27,7% vs 21,6% соответственно, $\chi^2 = 1,9$, $p = 0,161$ пациентов. Самыми частыми жалобами у пациентов с МХЧ были жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта ($n = 174$, 82,4%); на втором месте – когнитивные симптомы ($n = 158$, 75,1%); на третьем – неврологические симптомы ($n = 149$, 71,1%); со стороны опорно-двигательного аппарата – 68,5% ($n = 144$); нервно-мышечные – 66,4% ($n = 139$); респираторные симптомы – 62,1% ($n = 130$); кожные – 59,1% ($n = 124$); аффективные – 56,4% ($n = 118$); со стороны сердца/грудной клетки – 47,5% ($n = 99$); со стороны мочеполовой системы – 47,5% ($n = 99$). У пациентов с МХЧ частота симптомов по всем 10 пунктам была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$) (табл. 2).

На рисунке показано распределение симптомов в группе пациентов МХЧ и контрольной группе по критериям с использованием принятых пороговых значений для определения интенсивности признаков, а именно химическая непереносимость ≥ 40 , тяжесть симптомов ≥ 20 и влияние на жизнь ≥ 10 . Частота перекрытия одновременно 3 областей шкал химической чувствительности, тяжести симптомов и влияния на повседневную жизнь в условиях достижения и превышения значимого уровня в группе пациентов с МХЧ была статистически значимо выше, чем без МХЧ (60,2% vs 3,1%, $\chi^2 = 186,065$, $p = 0,000$). Перекрест двух областей шкал, таких как химическая непереносимость и тяжесть симптомов, химическая непереносимость и влияние на повседневную жизнь и перекрест 3 областей, в группе пациентов с МХЧ также был статистически значимо выше (91,4% vs 14,3%, $\chi^2 = 286,2605$, $p = 0,000$).

● **Таблица 2.** Частота симптомов по шкалам, по данным анкеты QESSI, в группе пациентов с множественной химической чувствительностью и без множественной химической чувствительности (в %)

● **Table 2.** Scale-based frequency of symptoms based on QESSI questionnaire results in the group of patients with/without multiple chemical sensitivity (%)

Симптомы	Пациенты с МХЧ, (n = 211), %	Пациенты без МХЧ, (n = 257), %	p
Опорно-двигательный аппарат	68,3	16,1	0,0001
Дыхательные пути/слизистые оболочки	62,1	17,2	0,0001
Сердце/грудная клетка	47,3	5,2	0,0001
Желудочно-кишечный тракт	82,4	18,3	0,0001
Когнитивные расстройства	75,1	10,1	0,0001
Аффективные расстройства	56,4	16,1	0,0001
Нервно-мышечная система	66,4	9,1	0,0001
Неврологические расстройства	71,1	11,4	0,0001
Кожа	59,1	19,3	0,0001
Мочеполовая система	47,5	8,3	0,0001

Доля лиц, у которых только по одной из шкал были выявлены пороговые значения по тяжести симптомов и влиянию на повседневную жизнь, в группе пациентов с МХЧ была достоверно ниже (9% vs 32,6%, $\chi^2 = 37,853$, $p = 0,001$). В группе с МХЧ у всех было достигнуто пороговое значение хотя бы по одной из трех шкал, а в группе без МХЧ таких пациентов выявлено 136 (52,9%), их можно назвать условно здоровыми.

При анализе частоты симптомов выраженной интенсивности у пациентов с МХЧ установлено, что лидируют

● **Рисунок.** Перекрытие областей «химическая непереносимость» (≥ 40), «тяжесть симптомов» (≥ 20) и «влияние на повседневную жизнь» (≥ 10) в группе пациентов с множественной химической чувствительностью и контрольной группе по результатам опросника QESSI

● **Figure.** Overlap between the subscales “chemical intolerances” (≥ 40), “symptom severity” (≥ 20) and “life impact” (≥ 10) in the group of patients with multiple chemical sensitivity and the control group based on QESSI questionnaire results



МХЧ – множественная химическая чувствительность; ХН – химическая непереносимость; ТС – тяжесть симптомов; ВПЖ – влияние на повседневную жизнь.

симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата (78,6%), на втором месте – когнитивные симптомы (74,8%), на третьем – симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (74,4%), а далее в порядке очередности – респираторные и слизистые симптомы (62,6%), неврологические (69,8%), нервно-мышечные (69,2%), кожные (57,5%), аффективные (57,3%), мочеполовые симптомы (53,7%), со стороны сердца/грудной клетки (50,7%) (табл. 3).

Симптомы средней интенсивности распределились у пациентов с МХЧ следующим образом: на первом месте были аффективные симптомы (32,3%), на втором месте – симптомы со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек (28,9%), на третьем – мочеполовые симптомы (28,3%), затем кожные (28,4%), со стороны сердца/грудной клетки (27,4%), неврологические (24,1%), нервно-мышечные (23,2%), со стороны опорно-двигательного аппарата (21,3%), когнитивные симптомы (19,9%) и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (17,1%). Распределение симптомов низкой интенсивности в группе пациентов с МХЧ начиналось с симптомов со стороны сердца/грудной клетки (21,8%), затем следовали мочеполовые симптомы (19,3%), кожные (14,2%), аффективные (9,9%), симптомы со стороны дыхательных путей/слизистых оболочек (9,4%), желудочно-кишечного тракта (8,5%), нервно-мышечные (7,5%), неврологические (6,1%), со стороны опорно-двигательного аппарата (5,6%) и когнитивные симптомы (5,2%).

● **Таблица 3.** Анализ частоты различных по интенсивности симптомов, выявленных при опросе с помощью анкеты QESSI, у пациентов

● **Table 3.** Assessment of the frequency of symptoms ranging in intensity, identified as a result of the survey using the QESSI questionnaire, in patients

Симптомы	Легкие симптомы, n (%)	Симптомы средней интенсивности, n (%)	Симптомы выраженной интенсивности, n (%)
Опорно-двигательный аппарат	7 (5,6)	30 (21,3)	105 (78,6)
Дыхательные пути/слизистые оболочки	12 (9,4)	36 (28,9)	94 (61,6)
Сердце/грудная клетка	20 (21,8)	26 (27,4)	53 (50,7)
Желудочно-кишечный тракт	14 (8,5)	30 (17,1)	129 (74,4)
Когнитивные расстройства	8 (5,2)	31 (19,9)	119 (74,8)
Аффективные расстройства	11 (9,9)	38 (32,2)	69 (57,3)
Нервно-мышечная система	10 (7,5)	32 (23,2)	97 (69,2)
Неврологические расстройства	9 (6,1)	36 (24,1)	104 (69,8)
Кожа	17 (14,2)	34 (28,4)	73 (57,5)
Мочеполовая система	18 (19,2)	28 (28,3)	53 (53,7)

ОБСУЖДЕНИЕ

Большое количество симптомов функционального характера и многообразие их сочетаний является одной из проблем диагностики МХЧ, характерная клиническая картина МХЧ еще не установлена [6]. Наиболее распространенными симптомами МХЧ, о которых сообщается в литературе, являются головная боль, головокружение, судороги, нарушения ритма сердца, функциональные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, ощущение «затрудненного дыхания», утомляемость и слабость, боль в горле, гиперосмия, одышка, снижение памяти, трудности с концентрацией внимания и приступы удушья [7, 8]. Пациенты относят эти симптомы к нарушениям различных органов и связывают их с воздействием или контактом с одним или несколькими химическими веществами [9].

Обнаружено, что гиперосмия и астения сочетались в значительной степени, составляя наиболее обширный кластер симптомов, за которыми следовали респираторные и нейрокогнитивные симптомы. В качестве молекулярного механизма этого явления при МХЧ предполагаются изменения в метаболизме оксида азота/пероксинитрита, которые также могут участвовать в синдроме хронической усталости и посттравматическом стрессовом расстройстве [10].

Наши результаты подтверждают тот факт, что у больных с МХЧ наблюдаются частые проявления респираторных симптомов. В связи с этим пациенты часто обращаются к пульмонологам и аллергологам, и симптомы МХЧ часто могут быть ошибочно приняты за астму или аллергические заболевания, что может привести к малоэффективной терапии [11]. У пациентов с МХЧ наблюдаются иммунологические изменения, включая высокие уровни IFN-гамма, IL-10, IL-8, MCP-1, VEGF и PDGF [12]. Однако данных для разработки диагностических иммунологических тестов или мониторинга заболевания пока недостаточно [13]. Вместе с этим исследования респираторного тракта у пациентов с МХЧ продемонстрировали изменения дыхательного паттерна [14], воспалительные реакции в верхних дыхательных путях [15], увеличение проницаемости дыхательных путей для химических веществ; обонятельно-лимбическую гиперреактивность, связанную с реакцией возбуждения нейронов [16], хроническую тканевую гипоксию [17].

Выявленная в нашем исследовании высокая частота желудочно-кишечных симптомов согласуется с существующими данными о синдроме раздраженного кишечника [18], гастроэзофагеальном рефлюксе [19] у пациентов с МХЧ. Эти аспекты указывают на необходимость изучения пищевого поведения для выработки персонализированных стратегий лечения МХЧ.

В настоящей работе обнаружена высокая частота нейрокогнитивных симптомов, что согласуется с данными предшествующих исследований, выявивших дефицит внимания, головные боли, парестезии, головокружение и неспособность пациента с МХЧ оценивать происходящее и принимать здравые решения [11, 20].

Дерматологические проявления МХЧ могут быть связаны с летучими органическими соединениями, нейрогенным воспалением и гистамин-индуцированными реакциями [21]. Недавно установлено, что в половине случаев МХЧ присутствует гиперактивность тучных клеток, известная как синдром активации тучных клеток [3].

Зарегистрированные в нашей работе тревожно-депрессивные симптомы вызывают интерес многих исследователей. Некоторые авторы утверждают, что диагноз «МХЧ» может скрывать нераспознанное психическое расстройство [22] или психосоматические заболевания [23], в анамнезе пациентов с МХЧ обнаруживаются психические расстройства [24, 25]. В этой группе пациентов наблюдается высокий уровень депрессии и тревоги и панические атаки [26, 27]. Тесная связь между МХЧ и психической сферой может быть обусловлена генетическими и приобретенными изменениями путей биотрансформации ксенобиотиков и клеточной детоксикации, вызывающими состояния нейровоспаления, и эти вопросы требуют дальнейшего исследования [28–30].

Настоящее исследование носило характер пилотно-го тестирования русифицированной шкалы QEESI пациентов с МХЧ и показало ограничения, связанные с отсутствием в ней вопросов для выяснения изменения обоняния, терморегуляции, судорог, парестезий и других аспектов. В то же время использование цифровой платформы «ЭкоМедик», объединяющей различные сервисы

оборота данных, позволяет быстро масштабировать новые версии шкал для выявления спектра функциональных симптомов и включать новые команды в проверку гипотез о факторах и механизмах мультисистемных функциональных расстройств, индуцируемых воздействием химических веществ.

ВЫВОДЫ

1. Развитие множественной химической чувствительности, определяемое по опроснику QEESI, является мощным фактором индукции функциональных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, появления функциональных когнитивных, неврологических, опорно-двигательных, нервно-мышечных, респираторных/слизистых, кожных, аффективных, мочеполовых симптомов.

2. Шкала русифицированного опросника QEESI может быть взята за основу в разработке инструмента оценки функциональных нарушений.

3. Цифровая платформа «ЭкоМедик» обладает перспективами масштабирования технологий с целью диагностики пациентов с МХЧ и проведения научно-практических исследований функциональных симптомов.



Поступила / Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 07.09.2024

Список литературы / References

- Дюкова ГМ, Голубев ВЛ, Погромов АП, Мнацаканян МГ. Функциональные расстройства: систематика клинических проявлений и патогенез. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12): 137–144. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121137-144>.
- Diukova GM, Golubev VL, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG. Functional disorders: pathogenesis and systematic of clinical presentation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(12):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121137-144>.
- Дюкова ГМ, Замерград МВ, Голубев ВЛ, Адилова СМ, Макаров СА. Функциональное (психогенное) головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(6):91–98. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176191-98>.
- Diukova GM, Zamergrad MV, Golubev VL, Adilova SM, Makarov SA. Functional (psychogenic) vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(6):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176191-98>.
- Miller CS, Palmer RF, Kattari D, Masri S, Ashford NA, Rincon R et al. What initiates chemical intolerance? Findings from a large population-based survey of U.S. adults. *Environ Sci Eur*. 2023;35(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12302-023-00772-x>.
- Molot J, Sears M, Anisman H. Multiple chemical sensitivity: It's time to catch up to the science. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;151:105227. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105227>.
- Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health*. 1999;15(3-4): 370–385. <https://doi.org/10.1177/074823379901500311>.
- Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, Bonde JP, Jensen C, Sumbundu A, Skovbjerg S. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): Results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. *J Psychosom Res*. 2015;79(6):628–634. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.06.010>.
- Rossi S, Pitidis A. Multiple Chemical Sensitivity: Review of the State of the Art in Epidemiology, Diagnosis, and Future Perspectives. *J Occup Environ Med*. 2018;60(2):138–146. <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000001215>.
- Steinemann A. National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *J Occup Environ Med*. 2018;60(3):e152–e156. <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000001272>.
- Andersson L, Claesson AS, Dantoft TM, Skovbjerg S, Lind N, Nordin S. Chemosensory perception, symptoms and autonomic responses during chemical exposure in multiple chemical sensitivity. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89(1):79–88. <https://doi.org/10.1007/s00420-015-1053-y>.
- Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:323–329. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05836.x>.
- Dupas D, Dagorne MA. Multiple chemical sensitivity: A diagnosis not to be missed. *Rev Mal Respir*. 2013;30(2):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.06.016>.
- De Luca C, Scordo MG, Cesario E, Pastore S, Mariani S, Maiani G et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;248(3):285–292. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.04.017>.
- Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect*. 1997;105(Suppl 2):417–436. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2417>.
- Van den Bergh O, Devriese S, Winters W, Veulemans H, Nemery B, Eelen P, Van de Woestijne KP. Acquiring symptoms in response to odors: a learning perspective on multiple chemical sensitivity. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;933:278–290. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05831.x>.
- Meggs WJ. Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environ Health Perspect*. 1997;105(Suppl 2): 473–478. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105s2473>.
- Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environ Health Perspect*. 1993;101(3):234–238. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101234>.
- Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, Barbieri P, Veratti V, Di Giulio C. Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensitivity disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:179–188. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4549-0_23.
- Aguilar-Aguilar E, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, Espinosa-Salinas I, Ramirez de Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. Characteristics and determinants of dietary intake and physical activity in a group of patients with multiple chemical sensitivity. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(10):564–570. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.07.009>.

19. Cullen MR, Redlich CA. Significance of individual sensitivity to chemicals: elucidation of host susceptibility by use of biomarkers in environmental health research. *Clin Chem*. 1995;41(12):1809–1813. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.12.1809>.
20. Micarelli A, Viziano A, Bruno E, Micarelli E, Alessandrini M. Vestibular impairment in Multiple Chemical Sensitivity: Component analysis findings. *J Vestib Res*. 2016;26(5-6):459–468. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262643>.
21. Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and Characteristics of Chemical Intolerance: A Japanese Population-Based Study. *Arch Environ Occup Health*. 2015;70(6):341–353. <https://doi.org/10.1080/19338244.2014.926855>.
22. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):97–103. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00001>.
23. Staudenmayer H. Clinical consequences of the EI/MCS "diagnosis": Two paths. Pt 2 Regul. *Toxicol Pharmacol*. 1996;24:S96–S110. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.0084>.
24. Jimenez XF, Shirvani N, Hogue O, Karafa M, Tesar GE. Polyallergy (Multiple Chemical Sensitivity) is Associated with Excessive Healthcare Utilization, Greater Psychotropic Use, and Greater Mental Health/Functional Somatic Syndrome Disorder Diagnoses: A Large Cohort Retrospective Study. *Psychosomatics*. 2019;60(3):298–310. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.07.016>.
25. Bornschein S, Hausteiner C, Zilker T, Förstl H. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 'environmental patients'. *Psychol Med*. 2002;32(8):1387–1394. <https://doi.org/10.1017/s0033291702006554>.
26. Katerndahl DA, Bell IR, Palmer RF, Miller CS. Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. *Ann Fam Med*. 2012;10(4):357–365. <https://doi.org/10.1370/afm.1346>.
27. Chanana P, Kumar A. GABA-BZD Receptor Modulating Mechanism of Panax quinquefolius against 72-h Sleep Deprivation Induced Anxiety like Behavior: Possible Roles of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Neuroinflammation. *Front Neurosci*. 2016;10:84. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00084>.
28. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(1):53–59. <https://doi.org/10.1002/hup.742>.
29. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007;38(2):247–252. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.005>.
30. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res*. 2010;35(9):1295–1301. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0195-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**

Концепция и дизайн исследования – **В.В. Оноприев**

Написание текста – **В.В. Оноприев**

Сбор и обработка материала – **В.В. Оноприев, А.В. Дудникова, Л.В. Батракова, А.Г. Абраменко, Д.А. Губарева**

Обзор литературы – **В.В. Оноприев**

Анализ материала – **В.В. Оноприев, Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Л.В. Батракова, А.Г. Абраменко, Д.А. Губарева**

Статистическая обработка – **В.В. Оноприев**

Редактирование – **Е.В. Болотова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Болотова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**

Study concept and design – **Vladimir V. Onopriev**

Text development – **Vladimir V. Onopriev**

Collection and processing of material – **Anna V. Dudnikova, Lubov V. Batrakov, Arina G. Abramenko, Diana A. Gubareva**

Literature review – **Vladimir V. Onopriev**

Material analysis – **Vladimir V. Onopriev, Elena V. Bolotova, Anna V. Dudnikova, Lubov V. Batrakov, Arina G. Abramenko, Diana A. Gubareva**

Statistical processing – **Vladimir V. Onopriev**

Editing – **Elena V. Bolotova**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Bolotova**

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval

Информация об авторах:

Оноприев Владимир Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики, профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>; onoprievvv@ksma.ru

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>; bolotowa_e@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна, к.м.н., врач-терапевт высшей квалификационной категории клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1; <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>; avdudnikova@yandex.ru

Батракова Любовь Викторовна, старший преподаватель кафедры профильных гигиенических дисциплин, эпидемиологии и общей гигиены, инженер по планированию научно-исследовательских работ I категории научно-организационного управления, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>; batrakovav@ksma.ru

Абраменко Арина Геннадьевна, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350072, Россия, Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1; <https://orcid.org/0009-0007-6649-8576>; 326142@gmail.com

Губарева Диана Артуровна, ассистент кафедры профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9400-8668>; gubarevada@ksma.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Onopriev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Head of the Scientific and Organizational Department, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6676-5247>; onoprievvv@ksma.ru

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>; bolotowa_e@mail.ru

Anna V. Dudnikova, Cand. Sci. (Med.), General Practitioner of the Highest Qualification Category of the clinic, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>; avdudnikova@yandex.ru

Lubov V. Batrakova, Senior Lecturer at the Department of Specialized Hygienic Disciplines, Epidemiology and General Hygiene, Research Planning Engineer of the I Category of Scientific and Organizational Management, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3688-6064>; batrakovalv@ksma.ru

Arina G. Abramenko, Therapist of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-6649-8576>; 326142@gmail.com

Diana A. Gubareva, Assistant at the Department of the Diseases Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9400-8668>; gubarevada@ksma.ru

Локализованная лимфаденопатия при заболеваниях лор-органов

И.Д. Дубинец^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

М.С. Патракова¹, <https://orcid.org/0009-0003-9939-4678>, patrakova_2000@inbox.ru

А.В. Солодовник², <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

Е.С. Кириллов², <https://orcid.org/0009-0009-0519-5437>, 89043076541@mail.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Челябинская областная детская клиническая больница; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а

Резюме

Введение. Лимфаденопатия краниоцервикальной области – частое явление в общей медицинской практике. Согласно топографической анатомии зон лимфатического дренажа существует взаимосвязь воспаления лор-органов с локализованной лимфаденопатией. Лимфаденопатию необходимо дифференцировать с новообразованиями и специфическими инфекциями. Понимание функции лимфатических узлов, их расположение, описание с учетом этиопатогенеза их увеличения важно для принятия клинических решений о том, в каких случаях необходимо комплексное обследование и лечение, а в каких – только наблюдение. Данные литературного обзора и дальнейшие исследования помогут выявить закономерности формирования локальной лимфаденопатии по топографическим зонам лимфатического дренажа при воспалении лор-органов для определения алгоритма диагностики, чтобы избежать возможного хирургического лечения и уменьшить риск возникновения осложнений.

Цель. Провести анализ прогнозирования локализованной лимфаденопатии при воспалении лор-органов согласно анатомическим зонам лимфатического дренажа на основании материалов отечественной и зарубежной литературы.

Материалы и методы. Выполнен поиск статей в общедоступных базах данных по запросам: «лимфаденопатия», «краниоцервикальная область», «анатомические зоны лимфатического дренажа», «воспаление лор-органов».

Результаты и обсуждение. Данные литературного обзора представлены во взаимосвязи лимфаденопатии головы и шеи при воспалении лор-органов с анатомо-топографическими зонами лимфатического дренажа в норме и при патологии.

Выводы. Анализ доступных литературных источников показал, что лимфаденопатия является одним из симптомов при лор-патологии. Краниоцервикальные узлы расположены в дискретных анатомических областях, а их увеличение отражает лимфодренаж из зоны воспаления лор-органов. Характер, распространение и количество лимфатических узлов могут предоставить много информации клиницисту в диагностике рецидивирующего течения воспаления лор-органов, в связи с чем необходим междисциплинарный подход в маршрутизации пациента с лимфаденопатией.

Ключевые слова: лимфатический узел, лимфоэпителиальный барьер, лимфаденопатия, краниоцервикальная область, зоны лимфатического дренажа, патология лор-органов

Для цитирования: Дубинец ИД, Патракова МС, Солодовник АВ, Кириллов ЕС. Локализованная лимфаденопатия при заболеваниях лор-органов. *Медицинский совет*. 2024;18(20):218–224. <https://doi.org/10.21518/ms2024-483>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Localized lymphadenopathy in diseases of the ENT organs

Irina D. Dubinets^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>, 89124728166@mail.ru

Maria S. Patrakova¹, <https://orcid.org/0009-0003-9939-4678>, patrakova_2000@inbox.ru

Anna V. Solodovnik², <https://orcid.org/0000-0002-6271-5699>, anna-solodovnik@yandex.ru

Evgeniy S. Kirillov², <https://orcid.org/0009-0009-0519-5437>, 89043076541@mail.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blyukher St., Chelyabinsk, 454048, Russia

Abstract

Introduction. Lymph node enlargement in the craniocervical region is a common occurrence in general medical, pediatric and otolaryngological practice. According to the topographic anatomy of the lymphatic drainage zones, there is a close relationship between inflammation of the ENT organs and localized lymphadenopathy. An increase in the size of the lymph nodes is one of the symptoms of many diseases and pathologies that differ in their cause, clinical manifestations, diagnostic methods, treatment and prognosis. When diagnosing lymphadenopathy due to non-specific inflammation of the ENT organs, it is necessary to differentiate from neoplasms and specific infections. Understanding the function of the lymph nodes, their location, description taking into account the etiopathogenesis of their enlargement is important for making clinical decisions about when a comprehensive examination and treatment are necessary, and in which cases only observation. The data of the literature review and further studies will help to identify age-related patterns in the formation of local lymphadenopathy of the craniocervical region according to the topographic zones of lymphatic drainage to determine the diagnostic algorithm in order to avoid possible surgical treatment and reduce the risk of serious complications.

Aim. Conduct an analysis of the prediction of localized lymphadenopathy in inflammation of the ENT organs according to the anatomical zones of lymphatic drainage based on materials from domestic and foreign literature.

Materials and methods. We searched for articles in public databases using the following queries: “lymphadenopathy”, “cranio-cervical region”, “anatomical zones of lymphatic drainage”, “inflammatory pathology of ENT organs”. A review of the literature carried out was over the past 10 years, including data from literary sources whose authors made a significant contribution to the development of otorhinolaryngology.

Results and discussion. The summary data of the literature review, including both original studies and descriptions of clinical cases, presented are in the relationship of localized lymphadenopathy of the craniocervical region in inflammatory nosology of ENT organs with anatomical and topographic zones of lymphatic drainage in norm and pathology. A checklist for early diagnostics of inflammation of the lymph nodes of the head and neck in ENT pathology and routing of patients with localized lymphadenopathy compiled has been to avoid possible surgical treatment and reduce the risk of serious complications.

Conclusion. Analysis of available literature sources showed that localized lymphadenopathy is one of the symptoms in acute and chronic ENT pathology. Craniocervical nodes are located in discrete anatomical areas, and their enlargement reflects lymphatic drainage from the inflammation zone of ENT organs when the barrier of immune protection of the lymphoepithelial pharyngeal is ring disrupted. The nature, distribution and number of lymph nodes can provide a lot of information to the clinician in diagnosing the recurrent course of inflammation of ENT organs, in connection with which an interdisciplinary approach is necessary in routing a patient with lymphadenopathy.

Keywords: lymph node, lymphoepithelial barrier, lymphadenopathy, cranio-cervical region, lymphatic drainage zones, ENT pathology

For citation: Dubinets ID, Patrakova MS, Solodovnik AV, Kirillov ES. Localized lymphadenopathy in diseases of the ENT organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):218–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-483>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфаденопатия при заболеваниях лор-органов – частое явление в педиатрической и оториноларингологической практике [1, 2]. Как правило, большая часть лимфаденопатий локализуется в области головы и шеи [3, 4]. К краниоцервикальной области относятся заушные, околоушные, подчелюстные, подбородочные, передние и задние шейные лимфатические узлы (ЛУ). Вместе они образуют второй барьер иммунологической защиты после лимфаденопатии Пирогова – Вальдейера [5, 6]. Согласно современным представлениям, лимфатические узлы являются периферическими органами иммунной системы [7, 8]. Анатомически узлы представляют компактную, но физиологически сложную лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой лор-органов [5]. Доказано, что ЛУ играют важную роль биологического фильтра организма, т. е. осуществляют барьерно-фильтрационную и детоксикационную функции. Как часть иммунной системы слизистой оболочки эти структуры участвуют в отборе экзогенных антигенов и стимуляции иммунных ответов [8]. Согласно топографической анатомии зон лимфатического дренажа существует тесная взаимосвязь воспаления лор-органов с локализованной лимфаденопатией [9, 10]. Увеличение размеров ЛУ вследствие неспецифического воспаления является одним из симптомов многих заболеваний, различных по своей причине, клиническим проявлениям, методам диагностики, лечения и прогнозу [11–14]. Аберрантная иммунная активация и/или регуляция приводит к множеству патологий, среди которых аденоидит, риносинусит и средний отит, которые являются наиболее частыми причинами обращения к врачам общей практики, педиатрам и оториноларингологам [15–18]. Эффективный иммунный ответ слизистой оболочки имеет решающее значение для нейтрализации инфекции уха, носа и горла и предотвращения системного распространения [9, 19–21].

При этом возникающие дисфункциональные иммунные реакции и иммунный дисбаланс могут привести к затяжному воспалению ЛУ и формированию коморбидных состояний [22–25]. Роль лимфатических узлов в патофизиологии рецидивирующего и хронического воспаления лор-органов все еще не полностью изучена, известные данные и дальнейшие исследования помогут выявить закономерности локальной лимфаденопатии краниоцервикальной области для проведения своевременной фармакотерапии, чтобы избежать возможного хирургического лечения и уменьшить риск возникновения серьезных осложнений. Общедоступные данные о лимфаденопатии неточны, поскольку подавляющее большинство лимфаденопатий вызвано заболеванием, не подлежащим регистрации, и, таким образом, не сообщается и не принимается во внимание.

Цель исследования – на основании материалов отечественной и зарубежной литературы провести анализ прогнозирования локализованной лимфаденопатии при воспалении лор-органов согласно анатомическим зонам лимфатического дренажа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск статей в общедоступных базах данных по запросам: «лимфаденопатия», «краниоцервикальная область», «анатомические зоны лимфатического дренажа», «воспалительная патология лор-органов».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатический узел функционирует как антигенный фильтр для ретикулоэндотелиальной системы организма. Он состоит из многослойного синуса, где воздействием внеклеточной жидкости последовательно стимулируется антигензависимая пролиферация и дифференцировка В- и Т-лимфоцитов, макрофагов [3]. Таким образом, иммунная система распознает чужеродные агенты и реагирует

на них, а также активирует иммунный ответ для инактивации этих белков. В этой реакции происходит размножение клеточной линии, и, таким образом, сам узел увеличивается в размерах. Принято считать, что размер узла считается увеличенным, если превышает 1 см. Однако критерии «нормы» и «увеличения» различаются в зависимости от расположения узла и возраста пациента [26]. Особенностью анатомии ЛУ в детском возрасте является наличие паракортикальной тимусзависимой зоны на границе коркового и мозгового вещества, что обеспечивает реактивное увеличение размера при лимфаденопатии [26]. Следовательно, у детей младше десяти лет и в некоторых клинических ситуациях единичные узлы размером до 2 см можно считать нормой [3]. С возрастом лимфатические узелки и их центры размножения постепенно исчезают, понижается фагоцитарная активность макрофагов, разрастается соединительная ткань трабекул, развиваются явления атрофии узлов и замещения их жировой тканью [26]. Например, у взрослого пациента патологией считается узел конической связки при размере более 0,5 см при раке подвязочного пространства гортани [3, 27]. Практикующий врач также должен понимать, что одновременное увеличение подчелюстных и надключичных узлов может указывать на специфическую патологию (ВИЧ, туберкулез) [2]. Генерализованная лимфаденопатия у пациента потребует более тщательного обследования из-за риска системной патологии (злокачественные новообразования) [3]. Общеизвестно, что большая часть лимфаденопатий имеет доброкачественную, самоограничивающуюся этиологию [26]. Микробная колонизация лимфоэпителиальной выстилки небных, глоточной, язычной и трубных миндалин является хорошо известной клинической проблемой из-за частых эпизодов вирусной и бактериальной инфекций лор-органов у детей [28]. По литературным данным, микробиом слизистых оболочек с локализованным лимфаденитом краниоцервикальной области содержит следующие по распространенности возбудители – вирусы (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, аденовирус), бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), реже – токсоплазмоз, атипичные микобактерии, начальные стадии ВИЧ-инфекции и др. [3, 5, 12, 28, 29]. Описаны наблюдения хирургического лечения лимфаденитов при неэффективной β-лактаманной антибиотикотерапии, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком [30].

Синдром лимфаденопатии протекает в двух формах – генерализованной и локализованной. Генерализованная аденопатия возникает в двух или более несмежных местах [3]. Локализованная лимфаденопатия – в смежных группах лимфатических узлов [31]. Узлы расположены в дискретных анатомических областях, а их увеличение отражает лимфодренажные места их расположения. ЛУ могут быть болезненными или безболезненными, фиксированными (спаянные) или подвижными, единичными или образующие конгломерат.

Локализованная лимфаденопатия (I88.8–I88.9 по МКБ-10) – неспецифическая реактивная воспалительная гиперплазия лимфатических узлов краниоцервикальной области. Вторичный лимфаденит, как синдром при различных

патологиях у пациентов, имеет доброкачественное течение и проходит самостоятельно [32, 33]. Например, острый подчелюстной и заднешейный лимфаденит является распространенным заболеванием у педиатрических пациентов после вирусно-бактериальной инвазии лор-органов, часто требующим системной антибиотикотерапии и возможного хирургического дренирования [3, 13, 34]. Воспаление околоушных лимфатических узлов встречается редко, но может приводить к вторичному остеомиелиту сосцевидного отростка височной кости [35]. Двустороннее воспаление подбородочных и подчелюстных лимфатических узлов наблюдается при одонтогенной инфекции [36]. Таким образом, характер, распространение и количество ЛУ могут предоставить много информации клиницисту в диагностике. Для консультации привлекаются специалисты – инфекционист, онколог [17].

Диагностика реактивной лимфаденопатии, вторичной по отношению к инфекционным, воспалительным и иммунным нарушениям регуляции, требует клинического обследования, включая тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование, УЗ-визуализацию и реже – тонкоигольную биопсию узла [37]. По литературным данным, воспаление и увеличение ЛУ области головы и шеи легко диагностируется на амбулаторном приеме, как правило, на 7–10-й дни от начала заболевания [38]. Лучший способ первоначально диагностировать локализованную лимфаденопатию – провести физикальное обследование пациента [39]. Осмотр включает оценку воспалительных изменений слизистых оболочек лор-органов и пальпацию периферических ЛУ с оценкой локализации, размера, плотности, спаянности с окружающими тканями, болезненности, цвета кожи над лимфоузлом [22, 40]. В норме размер пальпируемых лимфоузлов – 0,5–1,5 см в зависимости от локализации [41]. У здорового взрослого человека пальпируются следующие периферические узлы краниоцервикальной области: затылочные, заушные, околоушные, подчелюстные, подбородочные и шейные (передние и задние). Изучение анамнеза заболевания позволяет выявить сопутствующую симптоматику, а также эпидемиологию продромального заболевания и локализованных симптомов [42, 43]. Сложнее для клинициста выяснить причину и определить, является ли воспаление острым (<3 нед.) или хроническим (>3 нед.), а также определить этиопатогенетическую связь с заболеваниями лор-органов [44, 45]. Краниоцервикальный лимфаденит встречается в детском возрасте при острой и хронической лор-патологии: аденоидиты, фаринготонзиллиты, риносинуситы, отиты [46–49]. Важно учитывать время появления лимфаденопатии, предшествующие вирусные и бактериальные заболевания лор-органов с локализацией воспаленного узла в соответствии с топографическими зонами лимфатического дренажа (табл.).

У детей выбором метода визуализации является УЗИ (сонография), позволяющее оценить количество, форму, размеры и морфометрическую картину лимфатических узлов головы и шеи [50, 51]. По литературным данным, у здоровых людей обычно наблюдаются от двух до трех узлов в одной топографической области, реже – «пакет», объединяющий до семи ЛУ в одной зоне [28]. В норме

- **Таблица.** Взаимосвязь лор-органов с топографическими зонами лимфатического дренажа в норме и при патологии
- **Table.** The relationship of ENT organs with topographic zones of lymphatic drainage in normal and pathological conditions

Группы периферических ЛУ	Локализация	Зоны лимфатического дренажа	Количество и размер ЛУ, доступных пальпации у здорового человека	Взаимосвязь нозологий лор-органов
Затылочные	На буграх затылочной кости	Волосистая часть головы, задней части шеи, носоглотка, глоточная и трубные миндалины	Не пальпируются	• Рецидивирующий острый средний отит • Экссудативный средний отит • Гипертрофия глоточной и/или небных, трубных миндалин
Заушные/сосцевидные	За ушной раковиной, область сосцевидного отростка	Кожа, окружающая ухо, ушные раковины и наружный слуховой проход, среднее ухо	Один небольшой, плоский, на поверхности области треугольника Шипо	• Экссудативный средний отит • АнтромастOIDит • Наружный отит • Фурункул наружного слухового прохода
Предушные/околоушные	Впереди уха на околоушной слюнной железе	Среднее ухо, ушные раковины и наружный слуховой проход	Не пальпируются	• АнтромастOIDит • Наружный отит • Фурункул наружного слухового прохода
Подчелюстные/поднижнечелюстные	Под ветвями нижней челюсти	Кожа лица и слизистая оболочка ротоглотки, небные и язычная миндалины	По 1–3 с обеих сторон (продольный размер от 0,5 до 1 см)	• Острая и хроническая тонзиллярная патология • Гипертрофия глоточной и/или небных миндалин
Подбородочные		Кожа нижней губы, слизистая оболочка десен и зубов	Один-два (около 0,5 см) или не пальпируются	• Острая и хроническая тонзиллярная патология
Переднешейные/тонзиллярные	Кпереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы, преимущественно в верхнем шейном треугольнике	Кожа лица, область носогубного треугольника, околоушной железы, слизистые оболочка носа, ротоглотка, гортаноглотка	Не пальпируются	• Острый и хронический фарингит и/или тонзиллярная патология • Фурункул носогубного треугольника (преддверие носа, наружный нос) • Острые и хронические риносинуситы • Гипертрофия и хроническое воспаление глоточной и/или небных миндалин
Заднешейные	Сзади от грудино-ключично-сосцевидной мышцы, перед трапецевидной мышцей, преимущественно в нижнем шейном треугольнике	Кожа лица, шеи и частично гортани	Поверхностные, размером до 0,5 см, чаще в виде цепочек по задним краям кивательных мышц или не пальпируются	• Острый и хронический фарингит и/или тонзиллярная патология • Фурункул носогубного треугольника (преддверие носа, наружный нос) • Острые и хронические риносинуситы • Гипертрофия и хроническое воспаление глоточной и/или небных миндалин
Узел конической связки	Над перстнещитовидной связкой	Подсвязочный (подскладочный) отдел гортани	Не пальпируется	• Рак подсвязочного пространства гортани

наименьший наблюдаемый диаметр лимфатического узла составлял 0,4 см, а наибольший – 2,7 см [34, 52]. Большинство лимфатических узлов имеют удлинненную или овальную форму. Имеют УЗ-эхогенную структуру, хотя некоторые могут быть гиперэхогенными [53]. УЗИ с цветным доплеровским картированием показывает васкуляризацию узла и позволяет отличить острый процесс от хронического [16]. МРТ обычно назначается больным при высоком индексе подозрения на злокачественное новообразование, чаще при локализации в надключичных лимфатических узлах¹.

Изучение анамнеза пациента и физикальное исследование при диагностике лимфаденопатии позволяют определить алгоритм ведения пациента. В зависимости от возраста пациента к обязательным исследованиям относятся: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; анализ крови на ВИЧ, сифилис [16, 53]. Дополнительные исследования:

серологическая диагностика герпесвирусной инфекции; токсоплазмоза, Bartonella и других инфекционных заболеваний; проба Манту (дети) или ИФА на противотуберкулезные антитела (взрослые) [43]; иммунохимическое исследование белков сыворотки крови [18]. В динамике наблюдения оценивают жалобы и клинические симптомы (изменение размеров лимфатических узлов и/или интенсивность болевого синдрома). При необъяснимой локализованной лимфаденопатии без анамнеза по заболеваниям лор-органов, когда нет риска злокачественных новообразований, рекомендуется наблюдение в течение 3–4 нед., чтобы оценить динамику воспаления ЛУ [21]. Пациенты без установленного диагноза и с подозрением на заболевание кроветворной системы направляются на консультацию к гематологу/онкологу, фтизиатру. Больные и/или покрасневшие лимфатические узлы размером более 5 см, которые не реагируют на этиопатогенетическое лечение и состояние которых ухудшается, являются показанием для системного антибиотика и хирургического удаления [1]. Морфологическое исследование после

¹ Тактика ведения пациентов с оппортунистическими инфекциями и общими симптомами ВИЧ/СПИДа для европейского региона ВОЗ. Клинический протокол для европейского региона ВОЗ. 2009. Режим доступа: https://aids.by/wp-content/uploads/2019/07/protocol02_ru_w2003-edit-final16feb28.pdf.

тонкоигольной аспирационной биопсии показало, что чаще встречаются реактивное и гранулемное воспаление ткани увеличенного лимфатического узла [43].

Таким образом, вторичные локализованные лимфаденопатии после вирусно-бактериальных заболеваний лор-органов представляют интерес по определению взаимосвязи локализации воспаленного узла в соответствии с топографическими зонами лимфатического дренажа. В норме могут пальпироваться единичные, подвижные, безболезненные периферические узлы краниоцервикальной области: заушные, подчелюстные, подбородочные и заднешейные диаметром до 1 см. При локализации: затылочные, заушные, околоушные, подчелюстные, подбородочные и шейные (передние и задние) при умеренно болезненной пальпации единичных и подвижных ЛУ более 1–1,5 см – пациенты должны находиться под динамическим наблюдением. У пациентов с локализованным лимфаденитом применяется активная фармакотерапия острой лор-патологии или при обострении хронической лор-патологии, назначаемая врачом-оториноларингологом. На сроке 3 нед. оценивают изменение размеров лимфатических узлов и интенсивность болевого синдрома. Уменьшение лимфаденита на сроке один месяц является маркером положительной динамики от лечения со стороны лор-органов. Но при сохраняющейся лимфаденопатии более 1 мес. при совместной локализации в надключичной зоне или ЛУ кожной связки необходимо исключить злокачественное новообразование.

ВЫВОДЫ

Анализ доступных литературных источников показал, что локализованная лимфаденопатия является одним из симптомов многих заболеваний и патологий. Краниоцервикальные узлы расположены в дискретных анатомических областях, а их увеличение отражает лимфодренаж из зоны воспаления лор-органов. Краниоцервикальный лимфаденит встречается при острой и хронической лор-патологии: аденоидит, фаринготонзиллит, риносинусит, отит. Изучение анамнеза заболевания и физикальный осмотр позволяют легко диагностировать лимфаденопатию. Сложнее для врачей практического здравоохранения выяснить причину и определить, является ли воспаление острым или хроническим, а также определить этиопатогенетическую связь с заболеваниями лор-органов. Важно учитывать время появления лимфаденопатии, предшествующие вирусные и бактериальные заболевания лор-органов с локализацией воспаленного узла в соответствии с топографическими зонами лимфатического дренажа. Характер, распространение и количество лимфатических узлов могут предоставить много информации клиницисту в диагностике рецидивирующего течения воспаления лор-органов, в связи с чем необходим междисциплинарный подход к диагностике.



Поступила / Received 10.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.10.2024

Список литературы / References

1. Пальчун ВТ (ред.). *Оториноларингология: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1024 с.
2. Block SL. Managing cervical lymphadenitis a total pain in the neck! *Pediatr Ann*. 2014;43(10):390–396. <https://doi.org/10.3928/00904481-20140924-03>.
3. Freeman AM, Matto P. Adenopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020622>.
4. Wills C, Mercer K, Malys J, Rivera Galvis L, Gowda C. Chronic Generalized Lymphadenopathy in a Child-Progressive Transformation of Germinal Centers (PTGC). *Children*. 2022;9(2):214. <https://doi.org/10.3390/children9020214>.
5. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155–160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>.
6. Дайхес НА. Междисциплинарный подход и новые технологии в научно-клиническом развитии оториноларингологии. *Вестник Российской академии наук*. 2021;91(7):660–666. <https://doi.org/10.31857/S0869587321070021>. Daikhes NA. Interdisciplinary approach and new technologies in the scientific and clinical development of otorhinolaryngology. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2021;91(7):660–666. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869587321070021>.
7. Гизингер ОА, Коркмазов МЮ, Шетинин СА. Анамнестические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология*. 2017;88(3):24–29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>. Gizinger OA, Korkmazov MY, Shchetinin SA. The specific aspects of anamnesis of children with chronic adenoiditis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;88(3):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-3-24-29>.
8. Савельева ЛВ, Варакута ЕЮ. *Функциональная анатомия лимфатической системы, органов кровообразования и иммунной защиты человека*. Томск: СибГМУ; 2019. 65 с. Режим доступа: http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/3189/1/tut_ssmu-2019-1.pdf.
9. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896–903. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929264>.
10. Лойт АА, Каюков АВ. *Хирургическая анатомия головы и шеи*. М.: МЕДпрессинформ; 2006. 128 с. Режим доступа: <https://anatomiaomolui.usmf.mdu/sites/default/files/inline-files/Ллойт%20А.А.%20Хирургическая%20анатомия%20головы%20и%20шеи.pdf>.
11. Панченкова ЛА (ред.). *Дифференциальная диагностика лимфаденопатий и спленомегалии*. М.: РИО МГМСУ; 2018. 37 с.
12. Lengel B, Hamoir M, Scalliet P, Grégoire V. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck. *Radiother Oncol*. 2007;85(1):146–155. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.02.009>.
13. Шетинин СА, Коркмазов МЮ, Гизингер ОА, Коченгина СА, Сокол ЕВ. Эффективность терапии хронического аденоидита у детей, проживающих в городе Челябинске, по результатам передней активной риноманометрии и цитокинового профиля смывов с поверхности глоточной миндалины. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2015;(3):59–63. Режим доступа: https://chelmed.ru/images/vestnic_chokkb/vestnic_30/vestnic_30.pdf. Shchetinin SA, Korkmazov MYu, Giesinger OA, Kochengina SA, Sokol EV. Efficiency of therapy of chronic recurrent adenoiditis for the children of resident in city Chelyabinsk on results front active rhinomanometria and cytokine profile of washings of from the surface of oesophageal amygdale. *Vestnik Chelyabinskoy Oblastnoy Klinicheskoy Bolnitsy*. 2015;(3):59–63. (In Russ.) Available at: https://chelmed.ru/images/vestnic_chokkb/vestnic_30/vestnic_30.pdf.
14. Коркмазов МЮ. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2>. Korkmazov MYu. Bioresonance. Main principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2>.
15. Fagö-Olsen H, Dines LM, Sørensen CH, Jensen A. The Adenoids but Not the Palatine Tonsils Serve as a Reservoir for Bacteria Associated with Secretory Otitis Media in Small Children. *mSystems*. 2019;4(1):e00169–18. <https://doi.org/10.1128/msystems.00169-18>.
16. Гизингер ОА, Коркмазов МЮ, Шетинин СА. Иммуностимулирующая терапия при хроническом аденоидите у детей. *Врач*. 2015;(9):25–28. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-09-06>. Giesinger OA, Korkmazov MYu, Shchetinin SA. Immunostimulatory therapy for chronic adenoiditis for children. *Vrach*. 2015;(9):25–28. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-09-06>.
17. Зырянова КС, Дубинцев ИД, Ершова ИС, Коркмазов МЮ. Стартовая терапия острого среднего отита у детей. *Врач*. 2016;(1):43–45. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-01-10>.

- Zyryanova KS, Dubinets ID, Ershova IS, Korkmazov MYu. Initial therapy for acute otitis media in children. *Vrach*. 2016;(1):43–45. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-01-10>.
18. Кормазов МЮ. Теории биорезонанса и возможности его применения в лор-практике. *Российская оториноларингология*. 2009;(2):92–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mgszax>.
 - Korkmazov MYu. Theories of bioresonance and the possibility of its application in ENT practice. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(2):92–96. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mgszax>.
 19. Talks BJ, Mather MW, Chahal M, Coates M, Clatworthy MR, Haniffa M. Mapping Human Immunity and the Education of Waldeyer's Ring. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2024;25(1):161–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120522-012938>.
 20. Зырянова КС, Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Солодовник АВ. Дифференцированный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукорегулирующей терапии в детском возрасте. *Российская оториноларингология*. 2014;(2):31–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ryuyjp>.
 - Zyryanova KS, Dubinets ID, Korkmazov MYu, Solodovnik AV. Differentiated approach to the treatment of exudative otitis media with application mucoregulatory therapy in childhood. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014;(2):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ryuyjp>.
 21. Гизингер ОА, Шетинин СА, Кормазов МЮ, Никушкина КВ. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач*. 2015;(7):56–59. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
 - Glzinger OA, Shchetinin SA, Korkmazov MYu, Nikushkina KD. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Vrach*. 2015;(7):56–59. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-07-14>.
 22. Кормазов МЮ. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия. *Вестник оториноларингологии*. 2006;(5):299–300. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/5>.
 - Korkmazov MYu. Chronic tonsillitis and analysis of physical methods of exposure. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2006;(5):299–300. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/5>.
 23. Зырянова КС, Кормазов МЮ, Дубинец ИД. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wljzjh>.
 - Zyryanova KS, Korkmazov MYu, Dubinets ID. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of diseases of ENT organs in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wljzjh>.
 24. Кормазов МЮ, Корнова НВ, Ленгина МА, Смирнов АА, Кормазов АМ, Дубинец ИД. Эффективная антибактериальная терапия венозной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;16(20):73–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
 - Korkmazov MYu, Kornova NV, Lengina MA, Smirnov AA, Korkmazov AM, Dubinets ID. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
 25. Кормазов МЮ, Казачков ЕЛ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2023;31(2):124–130. <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
 - Korkmazov MYu, Kazachkov EL, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. *Russian Rhinology*. 2023;31(2):124–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124>.
 26. Афанасьев БВ, Бондаренко СН, Михайлова НБ, Успенская ОС, Миронова ЖА. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий. СПб.; 2014. 213 с.
 27. Волкова МА (ред.). *Клиническая онкогематология*. М.: Медицина; 2007. 1115 с.
 28. Samara P, Athanasopoulos M, Athanasopoulos I. Unveiling the Enigmatic Adenoids and Tonsils: Exploring Immunology, Physiology, Microbiome Dynamics, and the Transformative Power of Surgery. *Microorganisms*. 2023;11(7):1624. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071624>.
 29. Neff L, Newland JG, Sykes KJ, Selvarangan R, Wei JL. Microbiology and antimicrobial treatment of pediatric cervical lymphadenitis requiring surgical intervention. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):817–820. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.02.018>.
 30. Worley ML, Seif JM, Whigham AS, Mims JW, Shetty AK, Evans AK. Suppurative cervical lymphadenitis in infancy: microbiology and sociology. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(7):629–634. <https://doi.org/10.1177/0009922815584548>.
 31. Меликян АЛ, Ковригина АМ, Егорова ЕК, Поддубная ИВ, Грицаев СВ, Давыдкин ИЛ и др. *Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий*. М.; 2018. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/16706311>.
 32. Учайкин ВФ. *Руководство по инфекционным болезням у детей*. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2002. 824 с.
 33. Кулагина МГ. Лечение ребенка с аллергическим ринитом, аденоидами 2–3-й степени, хроническим аденоидитом. *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия*. 2022;(5-2):58–60. https://doi.org/10.56356/27827259_2022_05_01_58.
 - Kulagina MG. Treatment child with allergic rhinitis, grade 2–3 adenoids, chronic adenoiditis. *Drugs and Rational Pharmacotherapy*. 2022;(5-2):58–60. (In Russ.) https://doi.org/10.56356/27827259_2022_05_01_58.
 34. Tymofiev OV, Ushko NO, Fesenko II, Tymofiev OV, Yarif MO, Cherniak OS. Suppurative mastoid lymphadenitis mimicking mastoiditis: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2021;47(5):398–402. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2021.47.5.398>.
 35. Bagci N, Peker I, Gündüz T. Evaluation of lymph node findings in patients with and without odontogenic infection: A clinical and ultrasonographic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024;29(2):e195–e202. <https://doi.org/10.4317/medoral.26170>.
 36. Ludwig BJ, Wang J, Nadgir RN, Saito N, Castro-Aragon I, Sakai O. Imaging of cervical lymphadenopathy in children and young adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):1105–1113. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.862>.
 37. Rosenberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47(5):721–731. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2014.06.012>.
 38. Богомолов БП. *Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика*. М.: Ньюдиамед; 2007. 653 с.
 39. Дворецкий ЛИ. Лимфаденопатия: от синдрома к диагнозу. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014;22(4):310–314. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/obshchie-stati/Limfadenopatiya_ot_sindroma_k_diagnozu.
 - Dvoretzky LI. Lymphadenopathy: from syndrome to diagnosis. *RMJ. Medical Review*. 2014;22(4):310–314. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/obshchie-stati/Limfadenopatiya_ot_sindroma_k_diagnozu.
 40. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО, Васильев ММ. Несколько этюдов к проблеме лечения больных хроническим тонзиллитом в периоды ремиссии и обострения. *Медицинский совет*. 2020;(16):109–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-109-115>.
 - Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO, Vasilyev MM. Several studies on the problem of management patients with chronic tonsillitis during periods of remission and exacerbation. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(16):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-109-115>.
 41. Кипарисова ДГ, Кипарисов ЮС, Нуриева НС. Влияние фактора гигиены полости рта на развитие новообразований орофарингеальной зоны. *Опухли головы и шеи*. 2015;5(2):39–44. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-2-39-44>.
 - Kiparisova DG, Kiparisov YuS, Nurieva NS. Impact of oral hygiene on the development of oropharyngeal neoplasms. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2015;5(2):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-2-39-44>.
 42. Кипарисов ЮС, Нуриева НС. Экспериментальное исследование эффективности фиксации формирующих и замещающих протезов приобретенных дефектов челюстно-лицевой области. *Клиническая стоматология*. 2018;85(1):68–71. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2018_1_68.
 - Kiparisov YuS, Nurieva NS. Experimental study of the effectiveness of fixation forming and replacement prostheses of acquired defects in the maxillofacial region. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2018;85(1):68–71. (In Russ.) https://doi.org/10.37988/1811-153X_2018_1_68.
 43. Бессонова ЕА, Нуриева НС. Классический и цифровой подходы к индексной оценке гигиенического состояния рта. *Стоматология*. 2022;101(6):14–17. <https://doi.org/10.17116/stomat202210106114>.
 - Bessonova EA, Nurieva NS. Classical and digital option to index assessment of the oral hygiene. *Stomatologiya*. 2022;101(6):14–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat202210106114>.
 44. Нуриева НС, Важенин АВ. Стоматологическая помощь пациентам при лучевом и хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;(2):75–78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/stomatologicheskaya-pomosch-patsientam-pri-luchevom-i-hirurgicheskom-lechenii-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-golovy-i-shei/viewer>.
 - Nurieva NS, Vazhenin AV. Dental care for patients with head and neck cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2009;(2):75–78. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/stomatologicheskaya-pomosch-patsientam-pri-luchevom-i-hirurgicheskom-lechenii-zlokachestvennyh-novoobrazovaniy-golovy-i-shei/viewer>.
 45. Дубинец ИД. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. <https://doi.org/10.17181/0869-2106-2020-26-6-431-438>.
 - Dubinets ID. Classification criteria for primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;26(6):431–438. (In Russ.) <https://doi.org/10.17181/0869-2106-2020-26-6-431-438>.
 46. Кормазов МЮ, Дубинец ИД, Ленгина МА, Солодовник АВ. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 - Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Solodovnik AV. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.

47. Дубинец ИД, Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Даньшова ЕИ, Скирпичников ИИ, Мокина МВ, Мирзагалиев ДМ. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
Dubinets ID, Kormazov MYu, Sinitskii AI, Danshova EI, Skirpichnikov II, Mokina MV, Mirzagaliev DM. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
48. Кормазов МЮ, Синицкий АИ, Брюхин ГВ, Дубинец ИД, Астахова ЛВ, Тюях МВ, Никушкина КВ. Изменение типового и количественного соотношения коллагенов костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(6):26–31. <https://doi.org/10.17116/otorino20228706126>.
Kormazov MYu, Sinitskii AI, Bryukhin GV, Dubinets ID, Astakhova LV, Tyukhay MV, Nikushkina KV. Changes in the type and amount of bone collagens in chronic suppurative otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(6):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228706126>.
49. Ogassavara B, Tucunduva Neto RR, de Souza RR, Tucunduva MJ. Ultrasound evaluation of the morphometric patterns of lymph nodes of the head and neck in young and middle-aged individuals. *Radiol Bras*. 2016;49(4):225–228. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0002>.
50. Pattanayak S, Chatterjee S, Ravikumar R, Nijhawan VS, Debnath J, Sharma V. Ultrasound evaluation of cervical lymphadenopathy: can it reduce the need of histopathology/cytopathology? *Med J Armed Forces India*. 2018;74(3):227–234. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.04.005>.
51. Dangore SB, Degwekar SS, Bhowate RR. Evaluation of the efficacy of colour Doppler ultrasound in diagnosis of cervical lymphadenopathy. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008;37(4):205–212. <https://doi.org/10.1259/dmfr/57023901>.
52. Jayapal N, Ram SKM, Murthy VS, Basheer SA, Shamsuddin SV, Khan AB. Differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes using ultrasound. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl. 2):338–346. https://doi.org/10.4103/JPBSJPBS_26_19.
53. Меликян АЛ. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(4):306–315. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kztjyh>.
Melikyan AL. The diagnostic algorithms for non-malignant lymphadenopathies. *Clinical Oncohematology*. 2009;2(4):306–315. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/kztjyh>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Д. Дубинец

Концепция и дизайн исследования – И.Д. Дубинец, Е.С. Кириллов

Написание текста – И.Д. Дубинец, М.С. Патракова

Сбор и обработка материала – М.С. Патракова, Е.С. Кириллов

Обзор литературы – А.В. Солодовник

Анализ материала – И.Д. Дубинец, М.С. Патракова

Статистическая обработка – А.В. Солодовник

Редактирование – И.Д. Дубинец

Утверждение окончательного варианта – И.Д. Дубинец

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina D. Dubinets

Study concept and design – Irina D. Dubinets, Evgeniy S. Kirillov

Text development – Irina D. Dubinets, Maria S. Patrakova

Collection and processing of material – Maria S. Patrakova, Evgeniy S. Kirillov

Literature review – Anna V. Solodovnik

Material analysis – Irina D. Dubinets, Maria S. Patrakova

Statistical processing – Anna V. Solodovnik

Editing – Irina D. Dubinets

Approval of the final version of the article – Irina D. Dubinets

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; 89124728166@mail.ru

Патракова Мария Сергеевна, ординатор кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; patrakova_2000@inbox.ru

Солодовник Анна Валерьевна, врач-оториноларинголог, Челябинская областная детская клиническая больница; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; anna-solodovnik@yandex.ru

Кириллов Евгений Сергеевич, врач-оториноларинголог, Челябинская областная детская клиническая больница; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42а; 89043076541@mail.ru

Information of authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 89124728166@mail.ru

Maria S. Patrakova, Resident of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; patrakova_2000@inbox.ru

Anna V. Solodovnik, Otorhinolaryngologist, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; anna-solodovnik@yandex.ru

Evgeniy S. Kirillov, Otorhinolaryngologist, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a, Blukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; 89043076541@mail.ru